UNIVERSITE DE CAEN

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1969

série E

N° 1

THESE

pour le

Doctorat en Pharmacie

DIPLOME D'ETAT

par HELENE MARÇAIS

Née le 26 Avril 1935 à ALGER

Chef de Travaux

Contribution à l'étude de l'inflammation expérimentale et à la détection pharmacologique de l'activité anti-inflammatoire

Soutenue le

JURY : Mr R. MARCY _____ Président

Mr M. ROBBA _____ Examinateur

Mr E. SAVINI _____ Examinateur

TOME I

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542711_0001

Par déliberation en date du 29 Mai 1969 la Faculte a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront presentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DOYEN J.Porin

ASSESSEURS M.Robba
J.Izard

PROFESSEURS TITULAIRES

MM.	PORIN	Clinique médicale
	BONNET	clinique obstétricale
	GUIBE	Clinique chirurgicale
	LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicale
	LEMAIRE	Physiologie
	LEMENAGER	Pathologie générale et expérimentale
	LE TALAER	Toxicologie
	LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
	MARCY	Pharmacodynamie
	OLIVIER	Clinique médicale
	POULAIN	Médecine opératoire
	ROBBA	Pharmacie chimique
	ROUSSELOT	Anatomie pathologique
	SAVINI	Pharmacologie
	VILLEY	Clinique médicale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.	BRION	Neurologie et psychiâtrie
	CAEN	Hématologie, sérologie, immunologie
	CATTAN	Médecine générale et thérapeutique
	DAVERNE	Electro-radiologie
	DESCHAMPS	Dermatologie

MM.	FABRE	Physiologie
	FERNANDEZ	Physique
	FOUCAULT	Médecine générale et expérimentale
	GEORGES	Zoologie
	GUIHARD	Médecine générale
	IZARD	Histologie
	MOREL	Bactériologie,parasitologie,virologie
	MORIN	Neurologie et psychiâtrie
	PIN	Biochimie
	PHELINE	Anatomie
	POILPRE	Neurologie et psychiâtrie
	THERET	Histologie
	VALLA	Médecine générale et thérapeutique
	VENEZIA	Pédiâtrie

A MON GRAND-PERE

Avec mon immense affection

A MA MARRAINE

Qui par son affection et sa sollicitude de tous les instants m'a permis d'arriver à ce modeste travail qu'il m'est cher de lui dédier en témoignage de ma profonde reconnaissance et de toute ma gratitude.

A MA MERE

A MA SOEUR

A MES FRERES

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR MARCY
Professeur de Pharmacodynamie

Nous avons le grand honneur et la faveur insigne de pouvoir travailler à ses côtés et de bénéficier de sa haute culture scientifique ainsi que de ses conseils éclairés.

Qu'il soit assuré de notre profonde reconnaissance pour le généreux réconfort qu'il nous a porté, et la bienveillante sollicitude avec laquelle il nous a guidée au cours de l'élaboration de ce travail.

A NOTRE JURY DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROBBA

Professeur de Pharmacie Chimique

Très sensible au grand honneur qu'il nous a fait en acceptant de juger notre thèse, nous lui sommes infiniment reconnaissante de l'extrême amabilité et de la confiance qu'il veut bien témoigner à notre égard, et nous le prions d'accepter notre entier et respectueux dévouement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR SAVINI

Professeur de Pharmacologie

Il nous a fait un grand honneur en voulant bien accepter de juger notre thèse.
Nous le prions de trouver ici l'expression de notre déférente gratitude pour l'intérêt qu'il a porté à notre étude et nous l'assurons de notre profond respect.

A LA MEMOIRE DE MONSIEUR LE PROFESSEUR PELLET

Professeur de Pathologie Expérimentale

Il nous avait accueillie dans son service avec la plus extrême bienveillance et nous avait fait bénéficier de son immense érudition.

Nous garderons toujours un profond souvenir de ses hautes qualités humaines et de sa grande bonté.

A MES MAITRES DE LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER, DE LA FACULTE DES SCIENCES D'ALGER ET DE LA FACULTE DES SCIENCES DE CAEN.

A Mademoiselle ALLAIRE et Monsieur ELISSALDE

Aides de Laboratoire

Nous les remercions amicalement de leur précieuse collaboration au cours de l'élaboration de notre travail.

A mes COLLABORATEURS du Laboratoire de Pharmacodynamie

A mes ETUDIANTS

P R E M I E R E P A R T I E

ETUDE DES PRINCIPAUX MECANISMES DE L'INFLAMMATION, DES METHODES UTILISEES POUR DECLENCHER EXPERIMENTALEMENT CES MECANISMES, ET DES FACTEURS MODIFIANT LEUR DEVELOPPEMENT.

INTRODUCTION

RAPPEL SUR LA NOTION D'INFLAMMATION

Les symptômes inflammatoires ont suscité, de tout temps, un très vif intérêt. Ils ont été décrits il y a plus de deux mille ans comme étant caractérisés par la tumeur, la rougeur, la chaleur et la douleur de la partie qui en est atteinte. Mais l'étude du mécanisme complexe de ces phénomènes a débuté, il y a 50 ans à peine, avec les publications de travaux de THOMAS LEWIS, de KROGH et d'EBBECKE. Depuis, de nombreux chercheurs ont augmenté nos connaissances dans ce domaine.

Actuellement, l'inflammation peut être définie comme étant une réaction à caractère spécifique ou non des tissus, pouvant résulter d'une agression chimique, physique ou biologique, ou, éventuellement, d'une composante immunologique ou bactériologique.

Elle peut rester locale ou se généraliser. C'est un processus dynamique, accessible à l'étude expérimentale, dont l'évolution plus ou moins rapide comporte plusieurs étapes.

Toute réaction inflammatoire des tissus débute par une lésion d'un nombre plus ou moins important de cellules (488). Cette lésion cellulaire, plus ou moins étendue, qui découle de l'agres-

.../...

sion des tissus, est immédiate. Elle se comporte comme un stimulus aux phénomènes groupés sous le terme d'inflammation. Ces phénomènes apparaissent de façon précoce et s'enchaînent les uns au autres dans un ordre assez constant (472). Leur évolution est caractérisée soit par la prédominance de phénomènes vasculo-sanguins et l'inflammation est dite aiguë, soit par la prédominance de phénomènes cellulaires conjonctifs et l'inflammation est dite chronique.

La réaction inflammatoire peut se scinder chématiquement en trois stades:

Premier stade - Le phénomène inflammatoire débute immédiatement après la lésion cellulaire par la congestion des tissus. Le courant sanguin se ralentit. La pression capillaire est augmentée dans le territoire atteint. La perméabilité de la paroi des vaisseaux au plasma et aux colloïdes augmente et à l'état congestif s'ajoute une phase exsudative. Le volume d'exsudat gagnant les espaces extra-cellulaires étant supérieur à celui qui est réabsorbé par les vaisseaux sanguins et lymphatiques, l'oedème se forme (118). Cette filtration plasmatique, anormale qualitativement et quantitativement, s'accompagne ensuite d'une diapédèse leucocytaire intense. Des polynucléaires essentiellement traversent la paroi des capillaires vers les tissus lésés, alors qu' qu'apparaissent sur les lieux de l'inflammation des plasmocytes et des lymphocytes (367).

.../...

Il faut insister sur le fait que ces réactions vasculaires, caractérisant les états précoces de l'inflammation, sont remarquablement similaires dans différentes sortes de lésions, quel que soit le stimulus inflammatoire agresseur (488) (590).

L'inflammation peut s'arrêter à ce stade et régresser ou persister pour devenir constructive selon le tissu et le type de lésion (277).

Deuxième stade - Lorsque la réaction tissulaire persiste, la biosynthèse de la substance fondamentale s'accèlère, les cellules du tissu conjonctif, monocytes et firboblastes, se multiplient pour donner le granulome (77). Ce tissu possède une constitution rappelant le mésenchyme (118). De fins capillaires néoformés s'insinuent dans cette masse cellulaire qui acquiert une structure spécifique en rapport avec l'irritant et avec le degré d'excitabilité des tissus.

Troisième stade - Le tissu granulomateux, riche en capillaires, peut soit se nécroser localement, soit se cicatriser ou se résorber. Le foyer est entièrement envahi par les fibroblastes (107). Sa richesse en cellules et sa vascularisation diminuent par épuisement du processus inflammatoire. Il évolue alors vers une dégénéréscence fibrinoïde ou hyaline. La substance fondamentale s'altère, et, plus tardivement, les fibres de collagène. Celles-ci, lorsqu'elles sont complétement dégénérées, s'homogénéisent en une substance réfrigérante qui se dépose dans les tissus (434).

.../...

Les tissus réparés peuvent avoir repris leur constitution première, ou bien rester remaniés ou sensibilisés. Une néoplasie bénigne peut faire suite à l'inflammation lorsque la prolifération cellulaire a duré pendant une période prolongée (501). La réaction de ces tissus à un nouvel irritant, identique ou différent de celui qui a provoqué l'inflammation initiale, peut être facilitée du fait des lésions tissulaires ou sérologiques irréversibles qu'ils ont subies.

La réaction inflammatoire résulte du synergisme bien coordonné de nombreux mécanismes biologiques très complexes et en partie encore mal élucidés - mécanismes vasculaires, lymphatiques, tissulaires locaux ou généralisés de même que mécanismes hormonaux; nous allons évoquer rapidement tous ces mécanismes.

Nous verrons ensuite les méthodes permettant d'étudier l'inflammation et de déterminer les facteurs susceptibles d'agir sur son développement.

Puis, nous évoquerons quelques uns des médicaments possédant des propriétés anti-inflammatoires de par leur action inhibitrice sur un ou plusieurs des mécanismes de la réaction inflammatoire.

.../...

C H A P I T R E P R E M I E R

ETUDE DES MECANISMES BIOLOGIQUES

de l'INFLAMMATION

1 - CHANGEMENTS PROVOQUES PAR L'INFLAMMATION SUR LES VAISSEAUX.

L'inflammation est d'abord le résultat de phénomènes vasculaires, c'est-à-dire de troubles de la perméabilité par modification de la structure de la paroi et de variations de calibre des artérioles et capillaires sanguins et lymphatiques (2) (107) (367).

Ces réactions jouent un rôle déterminant dans le développement et l'évolution du processus inflammatoire, aboutissant à la formation d'un oedème caractéristique de toute inflammation dans sa phase initiale. (139).

1.1. - Changements survenus à la suite d'une irritation sur les vaisseaux sanguins.

1.1.1. Modification de la structure de la paroi vasculaire.

Le processus inflammatoire modifie les éléments qui composent la paroi des capillaires, l'endothélium d'abord et ensuite la basale qui double à l'extérieur l'endothélium (437).

1.1.1.1. - Rappel histologique et physiologique

L'endothélium est constitué de cellules très aplaties, à limites irrégulières et festonnées. Celles-ci sont incurvées autour de la cavité du vaisseau et allongées parallèlement à son axe. Ces cellules adhèrent les unes aux autres par la viscosité de leur bordure

.../....

cytoplasmique mais il n'y a pas de ciment intercellulaire. Les cellules endothéliales sont contractiles et sensibles à certaines substances chimiques telles que, entre autres, l'adrénaline, la nor-adrénaline qui provoquent une vasoconstriction, alors que l'histamine entraîne une vasodilatation, l'effet de ces substances s'équilibrant dans les conditions normales. La face externe de l'endothélium adhère à une mince basale qui entoure complètement le capillaire.

La basale n'est pas, à proprement parlér, une membrane mais plutôt une "zone basale", soutien du tube endothélial. Elle est constituée par une armature plus ou moins développée de fibrilles collagènes faites d'un complexe de protéines et de mucopolysaccharides susceptibles de subir de grandes variations de polymérisation. Ces variations de polymérisation entraînent des modifications plus ou moins importantes de la viscosité de la basale (436).

D'épaisseur variable mais cependant toujours très mince, elle est élastique et suit les changements provoqués par la dilatation capillaire sans modification structurale apparente. Elle est entourée par une couche de tissu conjonctif riche en fibrilles de collagène plus ou moins solidaires avec elle (437) (435)

1.1.1.2. Réaction de la paroi vasculaire en cas d'agression.

Lors du processus inflammatoire, l'endothé-

.../...

lium réagit à toute agression par un léger gonflement des cellules qui le composent (267). Ce gonflement modéré est masqué rapidement par l'accolement de plaquettes et de leucocytes. Sa perméabilité au plasma sanguin, aux protéines et aux leucocytes, augmente sans doute par diminution de la viscosité des bordures cytoplasmiques. L'examen au microscope électronique a permis de percevoir des voies de passage empruntées par le liquide dans les parois des capillaires et des veinules avant et pendant la formation de l'oedème, rarement lors de la régression de l'oedème (185).

Les changements les plus caractéristiques s'opèrent au niveau de la basale capillaire. Avec la formation de l'oedème, cette barrière semble s'amenuiser. Elle devient plus fragile, se ramollit par dépolymérisation du matériel mucopolysaccharidique dont elle est constituée et devient perméable permettant aux leucocytes sa traversée par diapédèse et l'exsudation du plasma sanguin dans les tissus environnants (435).

Pour expliquer ces transformations, l'intervention de cinq substances ou groupes de substances a été invoqué (85) (244) (527). Il s'agit de l'histamine, de la 5-hydroxy-tryptamine, trouvées de bonne heure dans les exsudats inflammatoires, mais aussi de polypeptides comme certaines kinines, la leucotaxine, les globines, ces trois dernières protéines étant histaminolibératrices. La monoamine oxydase jouerait également un rôle important en empêchant la 5 -hydroxy-tryptamine et les catécholamines d'exercer normalement leur pouvoir

vasoconstricteur (266). La hyaluronidase invoquée par certains auteurs n'aurait qu'une faible activité sur l'augmentation de la perméabilité des parois capillaires lorsqu'elle est hautement purifiée (380).

1.1.2. - Modification du calibre des capillaires et des petits vaisseaux.

Il faut rappeler que tous les capillaires ne sont pas normalement ouverts à la circulation. Le remplissage normal de ce système dépend de l'ouverture de sphincters pré-capillaires. Or, en même temps que la transformation structurale des parois capillaires, les artérioles et les veinules, les capillaires eux-mêmes subissent une dilatation importante, alors que les sphincters placés aux pôles artériels du réseau capillaire se relâchent. Des petits vaisseaux normalement fermés à la circulation s'ouvrent (2). Cet ensemble de phénomènes favorise l'afflux de sang. Cette réaction hyperémique dépend en grande partie de l'activité des artérioles nourricières qui sont sous contrôle nerveux. Elle favorise le passage du plasma et de ses protéines au travers des parois capillaires vers le tissu conjonctif (488).

1.2. - Action de ces changements sur le processus inflammatoire.

La fuite du liquide plasmatique, l'augmentation de calibre des vaisseaux et la formation de bouchons de plaquettes, de leucocytes et de fibrine provoquent un ralentissement de la microcirculation dans la partie

.../...

lésée, faisant ainsi croître la pression de la masse sanguine sur les parois des petits vaisseaux. Ces différents changements subis par les vaisseaux accélèrent l'exsudation des protéines et favorisent le passage des leucocytes et hématies (488). Ces dernières sont retrouvées amassées en manchon autour des artérioles (267). Cette concentration de protéines dans le tissu conjonctif contribue à rompre l'équilibre osmotique entre le plasma et le liquide interstitiel (149). A cette période rapide de la constitution de l'oedème, et lorsque le processus intéresse une grande quantité de tissu dans l'organisme, correspond une augmentation de l'hématocrite (329) et une baisse de la tension artérielle par diminution du volume sanguin (240) (575). Expérimentalement, le passage du plasma dans le tissu conjonctif est mis en évidence, dès le début de la réaction inflammatoire, par injection intra-veineuse d'une matière colorante qui se fixe sur les protéines plasmatiques et se répand alors progressivement dans les tissus irrités (346) avec les protéines sur lesquelles elle est fixée.

1.3. - Action de l'inflammation sur le système lymphatique

Le système lymphatique formant un réseau serré de vaisseaux de différents calibres et d'organes plus ou moins complexes situés sur le trajet du sang, joue un rôle très important dans le développement de l'inflammation. Cette action est due à la structure histologique et aux propriétés physiologiques de ce système.

.../...

1.3.1. Rappel physiologique et histologique

Les canaux les plus fins ont une structure et des propriétés très voisines de celles des capillaires sanguins. Ils drainent le liquide interstitiel baignant les divers éléments du tissu conjonctif.

Les organes sont constitués par un tissu spécial, le stroma, et par des cellules libres.

- le stroma est un squelette fibro-cellulaire filtrant le sang et la lymphe qu'il débarrasse des cellules usées et débris divers (39).

- les cellules libres, normalement trouvées dans les mailles de ce stroma, ont des rôles différents:

1.3.1.1. - Les lymphocytes petits et grands et les plasmocytes sont entraînés dans le sang. Leur libération dans la circulation et leur nombre sont contrôlés indirectement par les hormones de l'hypophyse antérieure et directement par les hormones du cortex surrénalien (143) (589). Ces cellules élaborent des anticorps susceptibles de neutraliser les agresseurs de l'organisme.

1.3.1.2. - Les macrophages ont des propriétés phagocytaires

1.3.1.3. - Des leucocytes neutrophiles sont retrouvés dans les mailles du stroma lorsqu'il y a inflammation.

.../...

1.3.2. - Réaction du système lymphatique en cas d'agression

En cas d'agression de l'organisme, sous l'action des hormones hypophysaires et cortico-surrénaliennes, le tissu lymphoïde qui peut régresser si le stimulus est un stress, s'hypertrophie lorsque le stimulus est un phénomène inflammatoire. Des adénopathies se développent ainsi dans la plupart des affectations inflammatoires graves. Ces adénopathies paraissant être l'un des symptômes prépondérant des maladies groupées sous le terme de collagénose, comme la maladie de Bouillaud, le lupus érythémateux, la polyarthrite chronique évolutive, représentent également l'un des symptômes de l'inflammation expérimentale de type retardé (282) (401).

Cette augmentation de volume du tissu lymphoïde favorise la production accélérée de lymphocytes, dont la migration vers le foyer inflammatoire est conditionnée par l'apparition, dans les tissus lésés et dans les organes lymphoïdes eux-mêmes, de leucocytes neutrophiles provenant des vaisseaux sanguins (417).

Le système lymphatique joue deux rôles opposés dans la défense de l'organisme: il localise l'inflammation et détruit les corps agresseurs, mais il peut aussi servir à la dissémination de ces mêmes éléments dangereux (265)

- Dans le premier cas, les capillaires lymphatiques, en cas d'oedème, sont comprimés par le plasma qui a gagné rapidement les tissus à partir du sang. Ils perdent leur efficacité en tant que canaux de drainage, ce qui

.../...

contribue à augmenter la stase de liquide dans les tissus lésés. Les canaux lymphatiques peuvent également être bouchés par de la fibrine résultant de l'action de facteurs agglutinants provenant de la lésion (590). Ces deux processus isolent ainsi l'aire enflammée et empêchent la dissémination de l'agent irritant ou infectieux, ce qui permet aux leucocytes d'englober et de détruire les particules nuisibles, en même temps que l'acidité du milieu augmente par glycolyse anaérobie cellulaire (367).

- Dans le deuxième cas, ces mêmes voies lymphatiques vont pouvoir être,dans d'autres circonstances, remontées jusqu'aux nodules par des cellules de la même famille que les lymphocytes que l'on retrouve dans le foyer inflammatoire. C'est ainsi que des lymphocytes, contenant le facteur rhumatoïde de même nature que les anticorps et provenant d'exsudat synoviale, sont disséminés dans les ganglions puis dans tout l'organisme(402). De même, en pathologie expérimentale, de l'adjuvant injecté à un animal, peut être drainé dans les ganglions lymphatiques (401). Ces organes réagissent à ces différents facteurs en augmentant de volume et sont à l'origine de lésions secondaires et de réactions immunologiques retardées. On a pu transférer le syndrôme arthritique chez le rat sain avec une suspension de cellules vivantes des ganglions lymphatiques. De plus, les ganglions qui drainent le lieu de l'injection ayant été enlevés, aucune lésion ne se développe après l'administration d'adjuvant de Freund, substance provoquant des réactions inflammatoires de type retardé(402).

.../...

Avant de passer à l'étude de l'action de l'inflammation sur le tissu conjonctif, il faut rappeler que l'intégrité structurale des vaisseaux sanguins et lymphatiques semble être conditionnée par la constitution physico-chimique du tissu conjonctif (436). Les lésions subies par ce tissu augmenteront donc les lésions de ces vaisseaux.

2 - ACTION DE L'INFLAMMATION SUR LE TISSU CONJONCTIF.

La physiologie générale du tissu conjonctif aussi bien que sa pathologie sont dominées par la notion fondamentale que des modifications de l'un des éléments de ce tissu retentit sur tous les autres, ceux-ci étant en relation mutuelle au point de vue fonctionnel (435). Dans quelques situations, le procédé de transformation peut être arrêté ou inversé et il n'y a pas de modification permanente, simplement un oedème réversible. Mais si le processus est suffisamment intense ou non ralenti, du tissu conjonctif mûr, fibrinoïde, hyalin se forme (435)

Afin de mieux comprendre les modifications subies par les éléments si complexes du tissu conjonctif, un rapide rappel histologique doit être présenté.

2.1. - Rappel histologique.

Quel que soit le point de l'organisme où on le considère, le tissu conjonctif comporte toujours en proportions variables:

.../...

2.1.1. - des structures fribillaires constituées par des formations collagènes, réunies en faisceaux, dont les constituants unitaires sont produits par les microsomes des fibroblastes (5), des fibres de réticuline constituées elles-mêmes par des fibrilles collagènes (454) (489) liées entre elles par un ciment différent du précédent, des fibres élastiques d'origine mal connue, pouvant provenir de fibres collagènes. Il faut ajouter qu'un environnement de polysaccharides (273) et que la présence d'acide ascorbique (233) sont nécessaires pour la fibrinogénèse.

2.1.2. - des cellules de types divers: fibroblastes, histiocytes, plasmocytes, mastocytes, cellules génétiquement liées.

- les fibroblastes sont des éléments spécifiques du tissu conjonctif.
- les histiocytes en sont les cellules fonctionnelles et sont les éléments fondamentaux du système réticulo-endothélial (243). Ils peuvent se transformer en fibroblastes ou en plasmocytes.
- les plasmocytes, éléments essentiels du tissu conjonctif, se rencontrent également dans les organes lymphoïdes normaux et pathologiques. Ils sont responsables de l'élaboration de protéines du sang, spécialement des globulines dont font partie les anticorps.
- les mastocytes, que l'on retrouve dans tout le tissu conjonctif, sont des éléments fragiles, producteurs d'héparine et d'histamine (15) (608). L'histamine est élaborée par les granulations de la cellule, véritables organes de secrétion, l'héparine par le cytoplasme intergranulaire. Le matériel mucopolysaccharidique contient

.../...

l'acide hyaluronique (13). Les mécanismes d'élabora- et d'excrétion hors de la cellule de ces substances commencent à être élucidés. Nous en parlerons plus loin.

2.1.3. - Une substance fondamentale amorphe, véritable milieu intérieur, enrobe les éléments précédents ainsi que les capillaires sanguins et lymphatiques qui cheminent dans le tissu conjonctif. Cette substance, de viscosité variable, peut être disposée suivant les régions en lames ou en masses de formes définies. C'est un gel plus ou moins riche en eau, organisé au point de vue macromoléculaire, constitué essentiellement de protéines réunies en complexes imprécis avec des polysaccharides intercellulaires (373) qui sont en grande partie responsables des propriétés remarquables du tissu conjonctif incluant sa viscosité prononcée et sa manière de se comporter comme polyélectrolyte (5). Rappelons que les complexes mucopolysaccharidiques-protéines de la substance fondamentale peuvent être constitués plus spécialement par des chondromucoprotéines et avoir une consistance solide. C'est le cartilage aux cellules logées dans une cavité: les chondrocytes de même nature que les fibroblastes. Le cartilage est atteint par les maladies inflammatoires du tissu conjonctif (6).

2.2. - Perturbations provoquées par l'inflammation sur le tissu conjonctif

Des trois sortes de constituants du tissu conjonctif, l'élément le plus perturbé dans le pro-

.../...

cessus inflammatoire est sans conteste la substance fondamentale (435).

- la balance acide-base et électrolytique est faussée, la perméabilité tissulaire ainsi que la rétention en eau augmentent (143). L'une des causes de ce déséquilibre est une élévation du taux des mucopolysaccharides acides qui s'accumulent dans les tissus (5) (77) (78). Cette synthèse accélérée est due à une augmentation de la glycolyse favorisée par l'uridine nucléotide jouant le rôle de co-enzyme et rencontrée en quantité anormale dans le phénomène inflammatoire (233) (8).

- la fibrillogénèse est perturbée également. Les acides mucopolysaccharidiques jouent un rôle important dans son altération par leur état diffus. Suivant la solidité de liaison entre les fibrilles primaires, ils peuvent pénétrer entre elles, les écarter, en altérant les liaisons électroniques, et les rendre oedémateuses. Les liaisons deviendraient défectueuses entre la protéine collagène et les molécules polysaccharidiques parce que dans la trame conjonctive se trouveraient des éléments capables compétitivement de former des liaisons avec ces molécules(125). Très importante est aussi l'activation d'enzymes protéolytiques, normalement inactives, par les perturbations apportées à la balance électrolytique et au pH (488). Ces enzymes s'attaquent aux fibres de collagène plus ou moins dissociées par le mécanisme précédent. C'est ainsi que les grosses fibres de collagène se

.../...

désagrègent en unités plus petites, puis en collagène soluble par inversion du mécanisme de la synthése ou digestion enzymatique et, en dernier lieu, en amino-acides (8) (28) (411).

- Les éléments cellulaires subissent eux aussi d des transformations dans leur fonctionnement. Ces transformations sont provoquées par les perturbations créées dans la substance fondamentale, en particulier l'augmentation de la glycolyse, et par des facteurs hormonaux: hormones somatotropes, insuline, et gluco-corticoïdes.

Les fibroblastes, qui synthétisent, rappelons-le, les mucopolysaccharides sulfatés, subissent une perturbation du métabolisme des carbohydrates par suite de l'action des hormones sur le développement des organites de leur cytoplasme (512) (513) (514). De plus, ces cellules, toujours sous l'influence de ces hormones, prolifèrent et forment des mastocytes en grande quantité (5). Les mastocytes peuvent libérer leur granulation à très fort pouvoir histaminique, de la sérotonine, des ferments, des mucopolysaccharides dont l'héparine (83) (237) (435), substances ayant un rôle très important dans le développement de l'inflammation et dont nous parlerons plus loin. Ces cellules s'accumulent dans le voisinage des vaisseaux dans les lésions chroniques et les processus humoraux (277) (511).

En plus de ces transformations de la structure et de la composition du tissu conjonctif normal, on trouve dans la zone de l'inflammation périvascu-

.../...

laire des lymphocytes en nombre anormalement important dès les premières heures de la réponse inflammatoire. On ne peut les distinguer morphologiquement des lymphocytes du sang périphérique (435).

3 - CHANGEMENTS PROVOQUES PAR L'INFLAMMATION SUR LE SANG.

Ces changements peuvent intéresser, en premier lieu, le volume sanguin réduit dans l'état de choc et d'oedème. Il y a perte du plasma dans les parties oedématiées et hémoconcentration (382).

Ces changements peuvent agir sur le pH, le pouvoir d'oxydo-réduction sanguin. Le pouvoir d'oxydo-réduction du sang circulant, comme celui du sérum, est sensiblement plus bas chez les sujets allergiques (homme ou animal) que chez le sujet sain Le rH2 et le pH seraient l'expression bioélectrique d'un état pathologique du métabolisme intermédiaire avec, à la base, un trouble de la glycocholestérogénèse toujours présent dans tous les cas d'allergie (42) (306).

Ces changements peuvent intervenir sur la composition du plasma, c'est-à-dire sur la variation des substances véhiculées par ce liquide,-les protéines et les enzymes- et sur la morphologie et le nombre de cellules qui s'y trouvent - les leucocytes en particulier normalement sous la dépendance de l'A.C.T.H. (143).

.../...

3.1. - Les éléments figurés du sang dans l'inflammation.

Les éléments du sang, éléments blancs, plaquettes et hématies, dont le nombre est sous la dépendance de secrétions hormonales (143) (490) (589), jouent un rôle important dans l'inflammation à la fois comme facteurs de défense de l'organisme et comme producteurs de phénomènes inflammatoires secondaires, soit par la libération des enzymes nombreuses qu'ils contiennent (282) (367), soit par la transformation de certaines de leurs propriétés physiologiques.

Dans le système circulatoire, ils peuvent activer mécaniquement l'inflammation en collant à la paroi des capillaires (159) ce qui facilite la migration des leucocytes au travers. Cette adhérence est si tenace qu'il se forme un enduit réduisant la lumière des petits vaisseaux et ralentissant la migration des éléments sanguins (590). Des bouchons ainsi formés peuvent bloquer complètement le courant sanguin, formant une stase circulatoire en amont et favorisant des brèches au travers de la paroi (54), aggravant ainsi les lésions déjà existantes provoquées par le phénomène inflammatoire. Les amas thromboleucocytaires, dans les cas de maladies inflammatoires particulièrement étendues, peuvent se décrocher brusquement et former des emboles qui s'accroissent en arrachant des amas des parois et qui atteignent leur volume maximum à l'entrée des grosses veines (267). C'est ainsi que les thromboses thrombo-plaquettaires ont été signalées dans des

.../...

cas de rhumatismes poly-articulaires aigus (159) (214).

Certaines cellules du sang circulant, lorsqu'elles sont sensibilisées, sont à l'origine de lésions inflammatoires des tissus. On a pu mettre en évidence que, par exemple, les lymphocytes sensibilisés détruisent des fibroblastes (518), les neutrophiles libèrent sous forme de complexe avec des γ globulines des granules contenant un facteur rhumatoïde (257), cette substance toxique ou antigénique provoque l'arthrite chez la truie saine lorsque les éléments cellulaires prélevés sur un animal arthritique lui sont injectés.

Dans le foyer inflammatoire, les éléments blancs du sang jouent un rôle très important. Les polynucléaires neutrophiles sont trouvés en grande majorité dans les tissus atteints d'inflammation aiguë, lorsque le milieu est devenu alcalin par formation d'ammoniac à partir des molécules de protéines brisées. Les macrophages et les lymphocytes apparaissent en grand nombre lorsque l'inflammation passe à la chronicité. Le milieu devient acide par manque d'oxygénation, conversion des sucres en acide lactique et dégradation plus poussée des molécules de protéines (367). Ces cellules vont réagir, tant que le milieu ne devient pas trop acide pour les empêcher de vivre, en phagocytant les éléments indésirables et en produisant des enzymes, qui peuvent favoriser le développement des lésions dans le tissu conjonctif.

3.2. - Action de l'inflammation sur le plasma et ses protéines

Le plasma peut être considéré comme un tissu conjonctif liquide renfermant les éléments minéraux et ayant un taux constant de protides solubles dont 90p. 100 sont synthétisées par le foie. Plusieurs méthodes ont été élaborées pour dresser le bilan humoral à l'occasion de tout processus inflammatoire et pour déterminer le degré de réaction ou de destruction tissulaire, que l'atteinte du tissu conjonctif soit localisée (inflammation foyer) ou plus généralisée (inflammation maladie) (372). Il a été établi que le taux des protéines augmente généralement dans le cas des maladies inflammatoires, d'où l'intérêt de faire leur dosage (86) (397) (590).L'augmentation des protéines plasmatiques est d'abord le résultat d'un processus de synthèse se déroulant dans le foie, mais les mécanismes d'élaboration sont différents, ce qui explique que les variations du taux des différentes protéines ne se suivent pas (216).

3.2.1. - Le fibrinogène

Le fibrinogène favorise la phagocytose, par le système réticuloendothélial, de substances susceptibles de provoquer l'inflammation telles que le dextran. De plus, cette protéine favorise l'oedème (592) qui peut être prévenu sur des animaux privés de leur fibrinogène circulant par injections répétées de thrombine, de fibrinolysine ou de tout autre enzyme protéolytique (590)

.../....

La thrombose des petits vaisseaux est d'ailleurs un état essentiel dans certaines réactions inflammatoires comme la réaction généralisée de Schwartzman, et peut être prévenue par l'injection d'héparine au moment de la provocation de la réaction (213).

Un dosage par lecture néphélémètrique"d'unités inflammatoires", en relation avec le fibrinogène, a été mis au point. Le taux de ces unités augmente dans le plasma, dans le sérum de diverses espèces animales, après stimulus biologique, c'est-à-dire après inflammation (206). C'est ainsi que la synthèse de la fibrine peut augmenter pendant des mois plus de 3 fois la concentration normale dans des maladies chroniques comme le rhumatisme arthritique (70) (444).

3.2.2. - Les protéines du sérum autres que le fibrinogène.

3.2.2.1. - Rappel sérologique.

Le dénombrement des composants protéiques du sérum est basé sur leur mobilité électrophorétique et leur comportement en gel d'amidon. On distingue (396):

- des constituants présentant une mobilité supérieure à l'albumine: les préalbumines.
- l'albumine, protéine homogène,
- des globulines α I, au nombre de 5 chez le rat,
- des globulines α 2, au nombre de 7,
- une globuline α 3 homogène
- des globulines β , au nombre de 4,

.../...

- 2 globulines γ

Certaines de ces protéines ont des propriétés particulières et présentent des concentrations remarquables lors de maladies du tissu conjonctif. Leur dosage, basé sur des propriétés qui leur sont spécifiques, est utilisé en clinique humaine pour orienter le diagnostic et en pharmacodynamie pour évaluer l'action curative des drogues. C'est ainsi qu'une glycoprotéine à mobilité d' α 2 globuline forme des complexes irréversibles avec l'hémoglobine (46) (396); une globuline α I, de poids moléculaire élevé, possède un caractère immunologique et s'identifie au constituant slow α 1 mentionné par certains auteurs (333); une lipoprotéine, globuline β, précipite sélectivement par l'héparine et le sulfate de Dextran.

Le taux de ces protéines typiques varie en réponse au traumatisme et avec l'importance de celui-ci

3.2.2.2.- Changements survenus à la suite d'une inflammation.

De nombreux travaux portent sur l'étude des changements provoqués sur la concentration en protéines totales ou sur le taux d'une ou de plusieurs des protéines du plasma, ces changements étant survenus à la suite de lésions inflammatoires généralisées ou localisées.

.../...

3.2.2.2.1. - Ces changements peuvent porter sur la concentration en protéines totales.

La concentration en protéines totales diminue pendant des maladies généralisées du tissu conjonctif comme le choc anaphylactoïde du rat blanc où cette réduction a été évaluée à 30 p. 100 (329). Elle diminue également dans des inflammations localisées comme la formation de granulomes par injection de carragénine.

Cette diminution de protéines totales dans l'inflammation a été expliquée de différentes façons - entraînement des protéines par le plasma hors des vaisseaux ou dégradation de ces protéines, rapide et transitoire, par les reins, ou bien encore dégradation des protéines plasmatiques par des enzymes (590).

3.2.2.2.2. - La concentration plasmatique de chaque sorte de protéines peut subir des variations plus ou moins importantes.

-Le taux d'albumine diminue dans les cas d'arthrites cliniques ou expérimentales (338) (386) (511)

- La concentration en globulines α , augmente dans des cas de lésions localisées telles qu'abcès (310) (397), granulomes (397) (466), tumeurs (395)(397) ou maladies rhumatismales (204) (388). Le taux de la macroglobuline α_1 M peut s'élever à 5 à 6 fois sa valeur normale dans les réactions inflammatoires (216).

.../...

- Ces variations sont retrouvées avec les globulines α 2. Leur concentration augmente dans le sérum d'animaux porteurs de granulomes (397) (466), chez les malades atteints de tumeurs (395) (397), de maladies rhumatismales et d'affections du tissu conjonctif diverses (204) (388). Par contre leur concentration est diminuée chez le rat rendu arthritique par injection de Mycobactérium butyricum (204) et n'est pas modifiée chez le cobaye porteur d'abcès à la térébenthine (310).

Parmi les globulines α 2, l'élévation du taux de l'haptoglobine est fréquemment associée avec la réponse au trauma (397) et réflète l'activité du processus pathologique. C'est ainsi que l'haptoglobine présente un taux particulièrement élevé chez beaucoup de sujets humains atteints de maladies du tissu conjonctif. Cette augmentation se rencontre également chez l'animal porteur de lésions inflammatoires expérimentales (386). Il faut signaler que les taux de l'haptoglobine et du fibrinogène s'élèvent généralement ensemble dans les réactions inflammatoires (216).

- Le taux des globulines β peut, lui aussi, subir des variations et augmenter plus ou moins dans le sérum d'individus qui subissent des phénomènes inflammatoires, abcès tuberculeux, implantations de pellets (395) (310)

.../...

- Les globulines γ jouent un rôle prépondérant dans la défense de l'organisme contre l'inflammation.

Elles ont la propriété d'augmenter la perméabilité capillaire elles favorisent ainsi la diapédèse leucocytaire et la phagocytose (121) (397)

Renfermant les anticorps, leur concentration sérique augmente aussi bien dans les immunisations avec antigènes sériques ou bactériens que dans les affections du collagène (68), ce qui laisse supposer un mécanisme immunologique dans ces maladies. C'est ainsi que le taux de γ globulines est trouvé augmenté aussi bien dans l'arthrite spontanée (89) (214) chez l'homme et l'animal, dans les inflammations des tissus des voies respiratoires (424) et du colon (428) que dans les lésions inflammatoires expérimentales (396)

Par suite d'une défectuosité dans le développement ou la maturation des cellules immunologiques compétentes dans la production des anticorps, des anticorps dirigés contre les constituants natifs de l'hôte sont élaborés. La formation de ces auto-anticorps pourrait être due à un trouble de l'immunogénèse par suite de formation de complexes antigéniques bactériens ou virologiques avec l'antigène tissulaire (192) (254) (543). Il a été prouvé, par exemple, que le streptocoque β hémolytique est impliqué dans la pathogénie du rhumatisme articulaire et de la fièvre rhumatismale (89)

..../....

Ces auto-anticorps détruisent aussi bien les γ globulines elles-mêmes que les constituants cellulaires. Ils peuvent agir sur les noyaux (391), sur des fractions de cytoplasme ou sur des organites contenus dans la cellule: les mitochondries, les ribosomes, les lysosomes (214) (582) (583). Les lysosomes riches en enzymes enfermés dans les membranes lipoprotéiniques sont trouvés dans beaucoup de tissus et entre autres dans les cellules du système réticulo-endothélial, les macrophages, les leucocytes, les cellules du coeur, des reins, du foie, de l'os, de la membrane synoviale etc... (585). L'augmentation de la perméabilité de la membrane des lysosomes sous l'action des auto-anticorps favorise une libération d'hydrolases qui auto-digèrent la cellule (377). L'action de ces auto-anticorps, dispersés dans l'organisme, provoque une réaction inflammatoire disséminée "en îlots" dans les tissus (428) (552) (579).

- Autre constituant protéinique du plasma, dont le taux subit des variations dans certaines maladies inflammatoires, le complément, qui est composé d'une euglobuline C'I, d'une pseudo-globuline C'2 et de deux autres protéines encore mal connues C'3 et C'4 (17), peut être dosé commodément.

On a noté ainsi une augmentation du taux du complément chez des sujets atteints de maladies rhumatismales, de maladies infectieuses (17), d'allergie, d'asthme et de fibroses pulmonaires (427). Des taux élevés de complément sont également trouvés dans le sérum de rats présentant une arthrite expérimentale(204).

.../....

Le titre du complément, au contraire, diminue pendant le choc anaphylactique expérimental (123), peut-être pour les mêmes raisons qui font baisser la concentration des protéines plasmatiques pendant cette maladie inflammatoire généralisée. Il est intéressant d'observer sa diminution dans le liquide synoviale des rhumatismants, ce qui suggère un mécanisme immun et peut-être phagocytaire dans cette affection (17) (204).

L'action du complément dans les maladies inflammatoires peut être expliquée par le fait que l'interaction de complexes antigène-anticorps et du C'I du complément développe la perméabilité capillaire en activant un enzyme estérasique (227), et provoque la lyse des mastocytes sensibilisés qui libèrent ainsi leur histamine (123) (303). Le complément favorise donc, par augmentation de sa concentration dans les sérums pathologiques, l'exosérose plasmatique et la diapédèse leucocytaire.

- Des substances inhabituelles sont également trouvées en cas de processus inflammatoire.

Des macroglobulines, de même nature que les anticorps, apparaissent dans le sérum de la majeure partie des malades atteints d'arthrite rhumatismale et dans le sérum d'animaux présentant des réactions inflammatoires chroniques (364) (365). Ce facteur est appelé facteur rhumatoïde; il est à rapprocher de la slow α 2 globuline trouvée chez le rat arthritique lors de la formation du granulome. Il a son origine dans les cellules du plasma, de la membrane synoviale, du centre

.../...

germinatif des nodules lymphoïdes, du plasma internodulaire des ganglions lymphatiques. Ces cellules sont de la même famille que celles qui fabriquent les anticorps.

On a mis en évidence, également, un ou plusieurs facteurs anti-inflammatoires de nature protéique dans le sérum de malades atteints de rhumatisme articulaire (461) (527) (530) (532). L'injection du sérum de ces malades inhibe la production de granulomes inflammatoires obtenus par injection de substances irritantes (461).

3.2.2.3. - Rôle des protéines plasmatiques sur l'inflammation

L'augmentation des protéines dans les tissus entourant les petits vaisseaux a pour conséquence de retenir le plasma en grande quantité. La pression os motique des protéines sanguines devient moins importante que celle des protéines de l'exsudat tissulaire, ce qui entraîne un appel d'eau vers les tissus et provoque ou augmente l'oedème (590).

Ce processus est entretenu par l'augmentation du taux et l'activation de certaines protéines, telles que les globulines et le complément, qui augmentent encore la perméabilité des parois capillaires (530).

Les protéines plasmatiques jouent un autre rôle dans le processus inflammatoire. Sous l'action d'enzymes protéolytiques, elles donnent naissance à des médiateurs chimiques polypeptidiques de l'inflammation

.../...

type bradykinine et kallidine, qui interviennent ainsi indirectement sur le développement de l'inflammation (570) (588).

L'augmentation, dans le sérum, des diverses protéines du plasma, et en particulier des glycoprotéines et globulines α 1 et α 2 traduit l'existence d'un remaniement au niveau de la substance fondamentale du tissu conjonctif; le dosage de ces protéines permet de déterminer l'intensité de la lésion (466).

4 - LES EXSUDATS INFLAMMATOIRES

Ils sont une conséquence du processus inflammatoire et le produit de cellules lésées et d'éléments du sang.

Comme nous l'avons dit précédemment, l'accumulation d'exsudat se fait par blocage mécanique et physico-chimique des voies d'écoulement (367). L'exsudat ainsi formé s'amasse aussi bien entre les constituants du tissu conjonctif irrité, formant l'oedème, qu'entre les séreuses des articulations enflammées, se mêlant au liquide synovial ou au liquide pleural. Il peut se collecter dans des abcès ou des poches créées expérimentalement. L'augmentation de volume des tissus oedématiés ou la quantité d'exsudat inflammatoire rassemblé dépendent de l'importance de la lésion inflammatoire qui peut être de ce fait évaluée.

Quelle que soit la cause inflammatoire, on trouve dans l'exsudat: des cellules, des débris en suspension ainsi que des substances en solution (24) (452).

.../...

- Les cellules trouvées dans les exsudats sont principalement des leucocytes parmi lesquels les neutrophiles prédominent nettement (24) (257). Le cytoplasme de ces neutrophiles contient, sous forme d'inclusions, des fragments de substances phagocytées: albumine, fibrine, débris de noyaux cellulaires. Ces protéines s'accumulent dans le centre de la cellule alors que la chromatine nucléaire est rejetée vers la périphérie (342). Il faut signaler que, dans les neutrophiles de l'exsudat synovial de rhumatismants, on trouve des granules cytoplasmiques à partir desquels le facteur rhumatoïde peut être libéré (24)

-Le liquide inflammatoire contient également de nombreuses particules de protéines, des fibres et des masses amorphes de fibrine aussi bien que des matériaux rattachés à l'albumine, le taux des protéines pouvant varier assez largement d'un tissu enflammé à l'autre (126). Ces protéines agissent sur les leucocytes, favorisant leur développement et augmentant encore la perméabilité des capillaires. On y trouve également des fragments de noyaux des particules d'A.D.N. (24) et de l'acide nucléique (469).

-L'exsudat contient de nombreuses substances en solution: des médiateurs de l'inflammation tels que de la bradykinine, de l'histamine, de la sérotonine produites plus ou moins transitoirement (463) (528) (530), de la leucotaxine (481); des substances mucopolysaccharidiques (277); des sels de potassium et de nombreuses enzymes protéolytiques (488).

.../...

Parmi les enzymes on trouve des kinases (488) de la nécrosine, de la cathepsine, de la muramidase, enzyme lysosomal présente à haute concentration dans tous les exsudats (291), de la β lysine trouvée dans les exsudats inflammatoires chroniques (283), ces substances étant libérées par les leucocytes à partir des lysosomes neutrophiliques (257) (7).

On trouve également des enzymes glycolytiques: une deshydrogénase lactique et une pyruvate-kinase (293); des phosphates acides libérées par les leucocytes qui phagocytent activement (257) (293).

D'autres substances ont été découvertes dans l'exsudat inflammatoire. Des chercheurs ont pressenti puis mis en évidence, chez le rat, un facteur de croissance permettant la réparation dans l'inflammation, des facteurs anti-inflammatoires inhibant la formation de granulomes inflammatoires ou d'arthrite expérimentale (136) (137) (461). Il faut toutefois mentionner les nombreux travaux mettant en évidence le pouvoir inflammatoire de l'exsudat, sa capacité d'augmenter la perméabilité des capillaires provenant de la présence des différents médiateurs chimiques qu'il contient, et en particulier de leucotaxine au début de la réaction inflammatoire (exsudat alcalin), et ensuite de la présence d'un complexe polypeptidique appelé exudine (exsudat acide) (277) (369). C'est ainsi que, par injection d'exsudat inflammatoire, un oedème accompagné de blocage lymphatique peut être provoqué dans les tissus normaux d'un animal (367.)

.../....

5 - SUBSTANCES MEDIATRICES DE L'INFLAMMATION

Lewis, le premier,a soulevé la possibilité d'une médiation chimique de l'inflammation et, par ses recherches aussi ingénieuses qu'approfondies, a apporté, dès 1927, les preuves indiscutables de la réalité de la libération de l'histamie endogène sous l'effet de diverses agressions entraînant des processus inflammatoires. Cette production d'histamine est liée aux mastocytes (451). Par la suite on a trouvé que, chez certaines espèces, les mastocytes mettent en liberté une autre amine endogène phlogogène, la sérotonine (30). Plus récemment enfin, il a été observé que, dans les mêmes conditions, les mastocytes peuvent libérer des enzymes protéolytiques de types différents, d'où le rôle important que jouent ces cellules dans l'inflammation. Une autre catégorie de substances dont l'action est encore mal connue, est susceptible de produire l'inflammation: ce sont des polypeptides d'origine cellulaire (408), retrouvés dans les exsudats de tissus lésés: hypertensine, leucotaxine (370), globulines et hyaluronidase, nécrosine, qui jouent un rôle plus ou moins important dans le phénomène inflammatoire selon la lésion considérée. Ce sont également des polypeptides type bradykinine et kallidine (570) (588) que l'on désigne sous le terme générique de kinines plasmatiques.

Ces médiateurs chimiques de l'inflammation sont libérés sélectivement et dans des propor-

.../...

tions variables suivant l'espèce et le stimulus nocif agresseur; l'importance de la réaction inflammatoire dépend des quantités de ces facteurs humoraux qui y sont engagés. Dans le cas, par exemple, de réactions anaphylactoïdes provoquées par injection de suspensions ou de solutions antigéniques, de réactions anaphylactoïdes obtenues avec du dextran ou de l'ovalbumine, un bon parallélisme a pu être établi entre l'intensité du phénomène de choc et la libération d'histamine et de bradykinine (246). Il en est de même pour les altérations localisées au tissu conjonctif où un rapport semble exister entre le degré de réparation et la capacité de formation d'histamine (14)

Il faut signaler que le rôle de ces divers facteurs humoraux, et en particulier des amines biogènes autres que l'histamine et la sétotonine, est encore imparfaitement éclairci (83).

5.1. - HISTAMINE

La β imidazoléthylamine ou histamine, dont le précurseur naturel est l'histidine, est considérée par certains auteurs comme étant une sorte d'hormone formée et stockée sous forme physiologiquement inactive, liée à des protéines dans les granules de mastocytes du tissu conjonctif et des terminaisons nerveuses (237) (246) (517) (608).

.../...

Le mécanisme de liaison de l'histamine à des protéines et celui de la libération hors des cellules est mal connu. L'histamine existerait sous deux formes (399): une forme labile facilement libérable au cours des réactions biologiques et par des substances histamino-libératrices, et une forme moins labile qui ne peut être mise en liberté qu ' après traitement des tissus avec des réactifs forts. L'histamine, dans les conditions normales, serait libérée lentement. Après stimulation, au cours de phénomènes inflammatoires aigus ou de choc anaphylactique (333), cette substance serait libérée rapidement hors de la cellule par dispersion des granules et rupture de celles-ci. Ce processus se diviserait en deux phases :

Première phase: la dégranulation qui demanderait une certaine énergie apportée par l'ATP (132) (183). Ce processus de libération de l'histamine ne peut se dérouler qu'avec l'énergie importante que procure le métabolisme du glucose, comme le démontre l'inhibition de la libération de ce médiateur de l'inflammation par l'iodo-acétate (246).

Deuxième phase: le passage de l'histamine hors des granules qui dépendrait soit d'un échange cationique, avec principalement le sodium du liquide tissulaire (559), soit de l'action d'enzymes protéolytiques ou d'un facteur sérique, libéré grâce à la formation d'un complexe antigène-anticorps. Ce facteur déplacerait l'histamine de sa liaison . Une histidine - décarboxylase spécifique a été mise en évidence dans

.../...

les mastocytes (30) (608). On l'a retrouvée accompagnant les cellules endothéliales des petits vaisseaux de la micro-circulation (482) (484). Les augmentations de l'activité de cette enzyme suivent une large variété de stimuli locaux ou de stresseurs généraux (483).

Une fois libre dans l'organisme, l'histamine, qu'elle soit d'origine endogène ou exogène, est hautement toxique. Aussi est-elle rapidement et transitoirement fixée par les tissus pour être ensuite catabolisée en grande partie par oxydation enzymatique (245). Les produits de transformation sont éliminés, on peut les mettre en évidence dans les urines (608) sous forme d'acide méthylimidazole acétique et imidazole acétique conjugué, en particulier avec du ribose (608).

Rôle de l'histamine

L'histamine, rappelons-le, agit sur les muscles lisses (277): elle provoque la contraction des artères et des veines et favorise l'ouverture des sphincters pré-capillaires (535). Par son action directe sur les terminaisons nerveuses et la paroi des vaisseaux capillaires, elle produit la dilatation de ces derniers, accroît la perméabilité de leur paroi, favorisant le passage de protéines volumineuses dans le liquide interstitiel. Lorsque la libération d'histamine est massive, une éosinophilie suit immédiatement. Les éosinophiles sont considérés comme possédant un pouvoir anti-histami-

.../...

nique (608).

L'histamine agit également sur les sécrétions des glandes exocrines, celles de la paroi stomacale, en particulier, mais aussi sur celles des glandes endocrines. Ainsi, la surrénale réagit à l'histamine par une sécrétion importante d'adrénaline, hormone qui se comporte comme son antagoniste en s'opposant en particulier à son action vasculaire (608). L'hypophyse, sous l'action de l'histamine, secrète de l'A.C.T.H., hormone à action anti-inflammatoire (15)

Il faut signaler, en outre, une autre propriété de l'histamine très importante dans le phénomène inflammatoire: cette substance induit la migration des leucocytes (488).

Au point de vue pathologique, le rôle de l'histamine liée à la réaction antigène-anticorps est net dans les manifestations allergiques inflammatoires telles que l'asthme (29) (332), l'urticaire la migraine et peut être l'eczéma, l'ulcère gastro-duodénal, les infarctus viscéraux. Son action est prépondérante, également, dans le choc anaphylactique et anaphylactoïde (244) (334). Ces inflammations évoluent sur le mode aigu dans des organismes qui sont dans l'impossibilité de neutraliser les effets de cette substance (29) (347) (378).

L'injection d'histamine, localement et par voie générale, provoque un prurit et de l'oedème. En aérosol, elle occasionne un bronchospasme qui, suivant le temps d'exposition, peut provoquer

.../...

la mort de l'animal. En pharmacodynamie, cette réaction est utilisée sur le cobaye pour tester l'efficacité des substances anti-histaminiques. Certaines substances, dites histamino-libératrices, produisent, lorsqu'elles sont injectées, une décharge de l'histamine intra-cellulaire. Il se produit alors une inflation du taux d'histamine du compartiment cellulaire (245).

5.2. - SEROTONINE

La sérotonine, ou sulfate double de 5 - hydroxy-tryptamine et de créatinine, est largement distribuée dans l'organisme, mais elle se retrouve plus particulièrement au niveau de certains organes ou de certains éléments qui synthétisent cette amine, ou bien la stockent ou la transportent (206). La substance grise du système nerveux, les mastocytes du tissu conjonctif, les cellules argentaffines de l'intestin, en particulier, possèdent un système enzymatique complexe capable de transformer le tryptophane en sérotonine, alors que certaines régions du système nerveux central, l'hypothalamus notamment, en recueillent une quantité importante, et que les plaquettes sanguines la véhiculent, pour la libérer dans le plasma, lorsqu'elles sont endommagées lors de la formation d'un caillot ou pour toute autre raison.

Comme l'histamine, cette amine à l'état libre est très toxique pour l'organisme et se trouve rapidement inactivée par un enzyme, une amino-oxydase d'origine essentiellement rénale (195). Il est à remarquer qu'il y a une augmentation des métabolites du tryptophane chez un large pourcentage de malades rhumatismants (264).

.../...

Rôle de la sérotonine

Souvent libérée avec l'histamine au cours du processus inflammatoire (35), la sérotonine rappelle, par son action, les effets de cette hormone. Elle peut d'ailleurs libérer elle-même l'histamine à partir des mastocytes (280).

Comme l'histamine, la sérotonine modifie le tonus et la pression vasculaire. Elle se fixe sur deux types de récepteurs de nature différente: les premiers, à seuil plus bas ou plus nombreux, sont responsables de la chute de la pression artérielle: il s'agit donc d'inhibiteurs. Les seconds, moins sensibles aux faibles doses, commandent la hausse tensionnelle, les effets provoqués par cette fixation sont donc moteurs (274). La sérotonine provoque la vaso-constriction et favorise la formation du caillot (312), d'où sa contribution à l'hémostase (221). Elle augmente la perméabilité capillaire comme le fait l'histamine, d'où son action favorable sur la production d'exsudat et la formation d'oedème dans certaines réactions inflammatoires et allergiques (30) (481) (527).

La sérotonine est considérée comme un médiateur notable dans la formation du complexe antigène-anticorps et dans les manifestations cliniques rencontrées lors de la production d'urticaire, la migraine, le syndrome carcinoïdien et certaines affections vasculaires ou rhumatismales, chez l'homme

.../...

ou chez l'animal ne possédant pas certains facteurs capables de neutraliser la sérotonine, facteurs trouvés dans les sérums normaux. La sérotonine se comporte également en médiateurs de l'inflammation dans l'oedème expérimental au dextran, au kaolin et au blanc d'oeuf chez le rat (29) (100) (333) (379) (528).

A toutes ces propriétés il faut ajouter que la sérotonine est considérée comme un algogène: c'est elle qui serait responsable en grande partie de la douleur dans l'inflammation (528).

Injectée par voie locale, la 5-hydroxy-tryptamine provoque un oedème indentique à celui que donne l'injection de dextran ou d'ovalbumine chez le rat blanc (30). En aérosol, elle occasionne de la broncho-constriction.

Administrée par voie générale, elle a un pouvoir anti-phlogistique qui serait dû à une augmentation de l'activité des cortico-surrénales entraînant une hypersécrétion des stéroïdes avec, comme résultante, une activité thymolytique et anti-inflammatoire (37) (181) (194).

5.3. - Autres médiateurs de l'inflammation

5.3.1. - Les Kinines

Les kinines (53) sont libérées, sous l'action de la sérotonine,de l'histamine, des catécholamines ainsi que d'enzymes tels que la trypsine, à partir

.../...

des tissus, ou bien dérivent des protéines sériques par protéolyse (88) (483) (570) (588). La quantité de kinines plasmatiques augmente avec la sévérité de la maladie inflammatoire (1) (488).

Les kinines sont des peptides très courts composés de 9 ou 11 amino acides.

5.3.1.1. - La Bradykinine est considérée comme une hormone tissulaire (463) (483). Cette substance peut être libérée ou formée dans tout l'organisme à partir d'un précurseur natif, le bradykinogène, présent normalement dans les pseudo-globulines plasmatiques et l'α_2 globuline. Ce polypeptide apparaît dans les tissus lésés grâce à un système enzymatique protéolytique se trouvant dans le sang, la kallikreine (488). Celle-ci est elle-même activée par différents facteurs tels que l'altération du pH et de la concentration en électrolytes et l'action d'autres enzymes protéolytiques, ainsi que par l'action d'un activateur, le facteur de Hageman. Ce facteur a été mis en évidence dans les exsudats de tissus brûlés, dans le liquide d'oedème (53), les collections de poches granulomateuses (464), dans les liquides d'épanchement rhumatismaux, au niveau des articulations, ainsi que dans le sang au cours du choc anaphylactique (465).

La bradykinine, qui a une action stimulante sur la musclature lisse, est un hypotenseur et un vasodilatateur (535) deux cents fois plus puissant que l'histamine (535). Elle augmente également la perméabilité capillaire et la diapédèse (332) ainsi que l'adhérence

.../...

leucocytaire aux parois des veinules (590).

Cette kinine est incapable de provoquer seule une lésion capillaire mais son action de vaso-dilatateur puissant s'additionne à celle de l'histamine.

Injectée localement, elle entraîne un oedème local dont l'intensité est fonction de la dose administrée (332).

Rapidement détruite dans l'organisme, la bradykinine participe aux phénomèmes douloureux.

5.3.12. - La Kallidine, autre polypeptide produit par un enzyme protéolytique du pancréas, possède, comme la bradykinine, les propriétés de faire contracter certaines tuniques musculaires lisses, de provoquer la vaso-dilatation des capillaires, d'augmenter leur perméabilité et de favoriser la diapédèse leucocytaire (332) (483). Cette kinine a également un effet algogène.

5.3.2. - La LEUCOTAXINE, chimiquement non définie, n'affecte pas le muscle lisse et son action sur la microcirculation semble se limiter à augmenter la perméabilité des capillaires aux protéines (130).

5.3.3. - Les GLOBULINES augmentent la perméabilité des parois capillaires (483) (590). Parmi ces globulines on trouve les "globulin permeability factor" et "lymphe node permeability factor" (488) .

.../...

Des injections répétées de ces substances provoquent de l'hypotension. Leur mécanisme d'action est mal connu. Certaines d'entre elles pourraient être des enzymes de type estérase (488). L'injection d'euglobuline provoque rougeur, oedème et nécrose centrale. Elles se trouvent dans les exsudats et proviennent des cellules lésées.

5.3.4. - La NECROSINE contient une collagénase et provoque le blocage des lymphatiques. Les bouchons de fibrine des capillaires sanguins, pénétrant dans la circulation générale, provoque des lésions au niveau des organes essentiels. On la retrouve en grandes proportions dans le sérum de patients souffrant d'une polyarthrite active.

5.3.5. - La HYALURONIDASE est considérée par certains auteurs comme un facteur de l'inflammation. Libérée par les mastocytes lors des dégranulations de ces cellules, sa caractéristique essentielle est de dépolymériser l'acide hyaluronique ainsi que les autres polysaccharides qui entrent dans la composition de la substance fondamentale, et en particulier, l'acide chondroïtine sulfurique. Cette propriété fait utiliser cet enzyme en thérapeutique comme facteur de diffusion. L'héparine monosulfurique (75), produite ½ par les mastocytes et qui semble être un isomère de l'acide chondroïtine sulfurique, est douée d'une nette action anti-hyaluronidasique. La hyaluronidase injectée localement provoque un oedème utilisé dans l'étude des substances inflammatoires par certains auteurs.

.../...

Il faut ajouter à ces médiateurs de l'inflammation d'autres substances, les enzymes, dont l'activation et l'interaction ont une très grande importance sur l'apparition et l'évolution de l'inflammation.

6 - LES ENZYMES: RÔLE DANS L'INFLAMMATION .-

Les enzymes proviennent des cellules fixes du du tissu conjonctif, des mastocytes, des leucocytes arrivés par diapédèse et enfin du liquide intracellulaire et du plasma (570). Ils peuvent agir directement sur les tissus, ou peuvent libérer des substances favorisant le processus inflammatoire telles que les médiateurs chimiques vus précédemment (333) (334) (483).

Ces enzymes peuvent être dosés dans le plasma, les exsudats inflammatoires et l'urine, l'augmentation de leur taux dépendant du degré et de la durée de la maladie tissulaire.

C'est ainsi qu'on a trouvé, lors du processus inflammatoire, une élévation du taux de certains enzymes hydrolysants protéolytiques (282) (360), qui jouent un rôle très important dans les différentes étapes de l'inflammation par leur action dénaturante sur les protéines tissulaires (329). On a mis en évidence l'augmentation d'estérases plasmatiques avec élévation spécifique de la tributyrine-estérase

.../...

secondaire à la réaction inflammatoire, résultant soit du passage des estérases tissulaires dans le sang, soit d'estérases induites par l'héparine après sa libération par les mastocytes (277). On a décelé une activité élevée des phosphatases alcalines, directement proportionnelle au degré des manifestations cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde (302), des concentrations élevées de transaminase oxalacétique-glutamique (294). Dans les mêmes conditions, on a trouvé également une élévation de la cathepsine et de la muramidase (24), enzymes provenant des leucocytes et des plaquettes (282); ces enzymes libèrent, ou sont eux-mêmes, des enzymes auto-lytiques qui digèrent les parois cellulaires. On a établi, en outre, qu'il y a une corrélation entre le métabolisme des mucopolysaccharides et l'activité lysosomique des sérums et exsudats inflammatoires (479).

Dans le troisième stade de la réaction tissulaire, d'autres enzymes apparaissent sur les lieux de l'inflammation. Ils ont pour fonction la destruction des médiateurs de l'inflammation: la monoaminoxydase se trouve en excés dans les tissus firbosés et dégrade la sérotonine tout en stimulant la respiration cellulaire (83). Les kinases détruisent les kinines comme la bradykinine et la kallidine (479).

C H A P I T R E D E U X I E M E

INFLAMMATION EXPERIMENTALE EN RELATION AVEC LA CLINIQUE HUMAINE

I N T R O D U C T I O N

Le processus inflammatoire chez l'homme pose des problèmes pathologiques et thérapeutiques extrêmement variés et bien souvent difficiles à résoudre étant donné la diversité des mécanismes mis en jeu et l'intervention de nombreux facteurs interréactionnels, tels que facteurs génétiques héréditaires (409), facteurs infectieux évidents ou seulement pressentis (254) (543), facteurs nutritionnels (96) (520),facteurs toxiques les plus divers agissant sur terrains rendus favorables par des conditions telles que l'exposition au soleil, au froid, l'action de produits chimiques tels que la pénicilline, l'hydralazine, la mésantoïne (18) etc...

Plusieurs races d'animaux présentent des lésions inflammatoires spontanées très proches des maladies rencontrées dans la race humaine (412) et leur étude approfondie, ainsi que les expérimentations qu'elles permettent, sont plus riches d'enseignements que la création au laboratoire d'altérations tissulaires par nature très artificielle. C'est ainsi qu'a pu être étudié le Lupus érythémateux systémique , maladie auto-immune, chez le chien et la souris (412) (593). Des maladies de forme allergique

.../...

à caractère héréditaire: conjonctivite, rhinite, asthme, dermatite et fièvre des foins, ont été trouvées chez le chien et plus spécialement chez les chiens terriers et dalmatiens. Les anomalies sérologiques de ces animaux sont très semblables à celles du sérum prélevé sur des sujets humains allergiques. Les visons, les bovidés, et les porcins (214) (412) sont sujets à plusieurs maladies du tissu conjonctif: les animaux atteints par ces maladies présentent des structures lysosomiques anormales dans tous les leucocytes et macrophages (193), des facteurs anti-gammaglobulinémiques semblables à ceux de l'arthrite rhumatoïde chez l'homme. Dans certains cas, on a pu prouver la présence d'un virus responsable. Chez les singes, le macaque mâle subit des inflammations séborrhéiques qu'accompagne une chute des poils de la face. Cette maladie inflammatoire des tissus épidermiques pose des problèmes délicats en clinique humaine.(412)

De son côté, la pathologie expérimentale rend de grands services et reste irremplaçable pour permettre la compréhension des phénomènes inflammatoires et la découverte des thérapeutiques susceptibles d'enrayer leur déroulement douloureux, mutilant et quelquefois meurtrier. Il faut toutefois faire quelques réserves. Il est en effet difficile de provoquer chez l'animal, par un processus localisé, limité dans le temps et non entretenu, tous les symptômes inflammatoires, bien définis, observés chez l'homme ou l'animal lors d'une inflammation des tissus.

.../...

Les animaux les plus utilisés en expérimentation dans le domaine de l'inflammation sont: le rat blanc, la souris, le cobaye et le lapin. Le porc est un animal particulièrement intéressant pour l'étude des phénomènes inflammatoires, les réactions du tissu conjonctif de cet animal étant proches de celles du tissu conjonctif de l'homme. Il est employé également lorsque les conditions matérielles le permettent (343) (393) (510).

Les méthodes expérimentales utilisées sont très nombreuses, l'inflammation étant une réponse non spécifique qui peut être provoquée par les stimuli les plus variés (346). Elles se fondent chacune sur un ou plusieurs des différents phénomènes qui participent au mécanisme complexe de l'inflammation : érythème, extravasion plasmatique et afflux leucocytaire, oedème, constitution du granulome et réactions sérologiques pathologiques.

I - LES METHODES FONDEES SUR L'APPRECIATION DE L'INTENSITE DE L'ERYTHEME SUPERFICIEL DE LA PEAU OU DES MUQUEUSES .

Cet érythème peut être obtenu par application sur la peau ou par introduction dans l'épiderme de substances irritantes

1.1. - L'application, pendant un temps déterminé, de substances chimiques irritantes ou de phénomènes physiques agressifs se fait sur certains

.../...

points de la peau, ou des muqueuses, choisis pour leur facilité d'accès à l'observation ou leur sensibilité particulière.

Le chloroforme a été utilisé en application sur la peau du thorax du rat convenablement épilée (26), sur l'oreille de lapin (80). L'huile de croton a été déposée sur l'oreille de lapin (26) ou de souris (57). Le thurfylnicotinate imprégnant des disques de papier a été préconisé pour irriter la peau de cobaye (238) (600).

La mesure du diamètre de la lésion ainsi créée, ou, selon la technique d'Ambrose et Eds, l'intensité de coloration au niveau de la zone irritée obtenue après injection par voie intra-veineuse de substances colorantes, permettent de déterminer l'importance de l'inflammation (346).

L'érythème peut être également obtenu par brûlures (530) (598) ou par irradiation de la peau avec des rayons ultra-violets (26) (238) (429) Ces inflammations sont provoquées avec des appareils pouvant produire grâce à leur réglage précis des lésions identiques d'un animal à l'autre,d'une expérience à l'autre.

D'autres procédés physiques sont utilisés. C'est ainsi que des décharges électriques dans les molaires antérieures du rat déclenchent une inflammation des muqueuses du palais de cet animal (175).

.../..

1.2. - L'éryhtème peut être provoqué non plus par application sur la peau de produits irritants, mais par injection de produits phogogènes à l'intérieur de l'épiderme (541). Le diamètre ou la surface des pustules ainsi créées, peuvent être facilement évalués.

1.3. - Un troisième procédé plus complexe consiste en la production d'une réaction d'ARTHUS. Cette réaction s'obtient par injections sous-cutanées de sérum de cheval, d'ovalbumine ou de toxines microbiennes, à des lapins selon des techniques adoptées, une fois par semaine pendant quatre semaines, ou une fois par jour pendant deux jours; ces injections sont dites "préparantes". La 5ème injection, qui est dite "déclenchante", est intra-veineuse. Cette injection fait apparaître une large lésion de la peau au point d'introduction de la substance chez la plupart des animaux. Cette réaction, localisée à la peau, peut être accompagnée par des nécroses rénales bilatérales (88) -(212) (213).

Toutes ces méthodes permettent, en général, de provoquer rapidement une inflammation aiguë bien reproductible, de courte durée, facilement évaluable. Celle-ci étant très localisée et superficielle, elle n'affecte pas l'état général de l'animal. Les résultats obtenus seront incomplets. Ils devront être accompagnés d'autres tests mettant en jeu un mécanisme plus complexe.

.../...

2 - METHODES FONDEES SUR L'ETUDE DE L'EXTRAVASION PLASMATIQUE ET LA FORMATION D'OEDEME.

L'augmentation de la perméabilité de la paroi endothéliale des capillaires au plasma sanguin et aux protéines est un phénomène caractéristique de l'inflammation. Il a été étudié de diverses façons.

2.1. - Par observation ou par enregistrement photoélectrique du lieu d'accumulation de substances colorantes (346) (479).

Les colorants colloïdaux qui se fixent sur les protéines, suivent le même chemin que ces molécules, gagnant les tissus irrités, les teintant plus ou moins rapidement et fortement. Il est facile de mesurer la vitesse de diffusion du colorant et l'intensité de coloration des tissus. Cette méthode, couramment employée sur les animaux, a été également appliquée à des sujets humains arthritiques et non-arthritiques, ayant reçu des injections d'histamine (251).

2.2. D'autres méthodes sont fondées sur l'oedème généralisé ou l'oedème localisé.

2.2.1. - Oedème généralisé.

L'inflammation provoquée frappe essentiellement l'ensemble du tissu conjonctif, certaines zones de ce tissu étant toutefois nettement plus sensibles. Elle est réversible et immédiate.

.../...

Cette réaction généralisée se rencontre dans des maladies de type anaphylactique à processus métabolique aérobie (246) telles que les phénomènes de choc allergique, l'oedème de Quincke, l'urticaire. Expérimentalement, elle peut être reproduite de deux façons:

2.2.1.1. - Par sensibilisation de l'animal par plusieurs injections (injections sensibilisantes), espacées dans le temps (244), du produit susceptible de provoquer une réaction de l'organisme, généralement un sérum hétérologue. Le choc anaphylactique est obtenu par une dernière injection dite déchaînante. Le tableau clinique est sévère: prostation de l'animal, respiration laborieuse, augmentation de la perméabilité capillaire provoquée par la libération d'histamine, cyanose due aux troubles périphériques vasculaires.

2.2.1.2. - La réaction vasculo-conjonctive peut être provoquée, sans injection sensibilisante préalable sur un animal de laboratoire, par injection intra-péritonéale ou intra-veineuse de divers agentsphlogogènes parce que libérateurs des médiateurs de l'inflammation: des colloïdes non-protéiniques, des colloïdes azotés, métalliques des composés organiques divers, des bases organiques ayant des propriétés histamino-libératrices, des microorganismes (245), des exsudats (277). Cette réaction est dite anaphylactoïde.

.../...

Les symptômes provoqués par ces substances varient d'une espèce à l'autre mais sont identiques chez la même espèce quel que soit le produit utilisé (245).

Les substances le plus couramment employées expérimentalement sont l'ovalbumine ou blanc d'oeuf, et le dextran. Elles sont injectées au rat blanc, animal de choix dont la réaction anaphylactoïde est caractéristique.

L'ovalbumine est un complexe protéique, dans lequel la substance oedématogène est constituée par l'ovomucoïde appartenant au groupe des glucoprotéides (139) (242).

Le dextran ou polyvinylpyrolidone est un polysaccharide obtenu par polymérisation de glucose à l'aide d'une bactérie, Leuconostoc mesentéroïdes, dont les molécules plus ou moins sphériques peuvent traverser la paroi des capillaires selon les mêmes mécanismes que les molécules d'albumine, de globuline ou de fibrinogène de même diamètre (234). Il est utilisé comme substance de remplacement dans les cas d'hémorragies importantes et en chirurgie esthétique en tant que prothèse inerte. Il provoque chez les patients souffrants de glomérulo-néphrites ou d'hypertension avec atteinte rénale (312) un oedème de Quincke géant. Considéré comme inoffensif chez les sujets sains, on a relevé pourtant, pendant la guerre de Corée, des cas de sensibilisation au

.../...

dextran parmi des blessés ayant reçu cette substance à plusieurs reprises et même des cas de réaction immédiate dès la première injection (21).

Spontanément sensible au dextran (219) et l'ovalbumine (242) le rat blanc réagit à l'administration de ces deux substances par un oedème localisé au museau, aux oreilles, à la langue, aux pattes et aux organes génitaux, l'oedème de la glotte étant exceptionnel (63). Cette réaction est dite anaphylactoïde et rappelle assez bien l'oedème angioneurotique de Quincke. Les premiers symptômes, coloration rouge framboise provenant d'une vaso-dilatation intense et augmentation de volume des membres, se font sentir 15 à 40 minutes après l'injection de 1 à 1,5 ml de blanc d'oeuf et 0,5 à 3 ml de dextran par voie intra-péritonéale. L'oedème atteint son apogée au bout de 90 à 100 min. et reste franc pendant les 2 à 3 heures qui suivent (63). Parallèlement, divers troubles physiologiques apparaissent, comparables à ceux obtenus par sensibilisation anaphylactique. On observe une diminution d'environ 30 p. 100 des protéines plasmatiques (329).

Des injections répétées d'ovalbumine ou de dextran ne provoquent pas d'immunisation de l'animal, mais le rat devient réfractaire par déplétion des médiateurs chimiques (246). Le dextran absorbé sur du collodion ou de l'alumine devient antigénique (110). Son affinité pour le fibrinogène est grande ce qui favoriserait sa phagocytose par le système réticulo - endothélial (562).

.../...

Evaluation de l'intensité des lésions provoquées par les réactions anaphylactoïdes et anaphylactiques.

Cette évaluation peut être effectuée de plusieurs façons par mesure des différents troubles survenus: hypotension, hypothermie. Plus couramment, l'appréciation de l'inflammation se fait par l'évaluation subjective de l'augmentation de volume des parties atteintes pendant un temps donné et notation avec des croix (242) ou par mesure des membres postérieurs avec divers appareils (289) (546). Si des colorants ont été injectés à l'animal au préalable, ceux-ci s'accumulent électivement dans la zone d'oedème et il est possible de déterminer le degré de coloration des tissus (219). De l'iode marqué, ajouté à l'ovalbumine ou au dextran et injecté en très petite quantité par voie intraveineuse avant l'administration locale de ces substances, permet de déterminer leur position (443). Il est intéressant de noter également le temps mis par l'oedème pour apparaître, celui-ci pouvant être inhibé complètement ou seulement retardé ou encore réduit dans son amplitude par l'action des drogues anti-inflammatoires.

Mécanismes d'action du dextran et de l'ovalbumine.

Le mécanisme de la toxicité immédiate de ces substances pose de nombreux problèmes. On a pu se demander si l'oedème anaphylactoïde est une inflammation ou un simple oedème causé par les forces osmotiques colloïdales de ces grosses molécules. De nombreux travaux prouvent qu'il s'agit bien de phénomènes inflammatoires. Il a été établi que:

.../....

- l'intensité de l'oedème est proportionnelle à la quantité de substance injectée (220).

- la réaction anaphylactoïde obéit à un organotropisme (277). Du dextran injecté au rat blanc a été retrouvé dans les capillaires sous cutanés et dans le liquide d'oedème des organes qui présentent une augmentation de la perméabilité capillaire, oreilles et pattes (280). D'autre part l'oreille du rat greffée sur la peau du dos sans continuité vasculaire ou nerveuse réagit au dextran (277).

- la libération d'histamine, de sérotinine ou de bradykinine, in vitro, lorsque les tissus sont en contact avec le dextran atteste la présence d'une réaction inflammatoire (220) (499). Ces substances provoquent une dégranulation des mastocytes de l'espace précapillaire et une libération des médiateurs chimiques de l'inflammation, d'où l'altération de la perméabilité capillaire et la formation d'oedème. Le fluide oedémateux prélevé est très visqueux et considérablement concentré, sans doute à cause du spasme ou du blocage des capillaires lymphatiques. Le sérum, obtenu à partir de rats traités au dextran et devenus ainsi oedémateux, contient des quantités notables de 5 - hydroxy-tryptamine (585) (100) mais peu (304) ou pas d'histamine (100). Injecté au rat normal, il provoque de l'oedème avec la même rapidité que l'administration intra-veineuse de dextran, mais cette réaction serait due à la présence de dextran dans le sérum (303).

.../...

Il faut ajouter que, injectés à petites doses, les sulfates polysaccharidiques diminuent la fragilité capillaire (102) (288). Le dextran contiendrait une fraction inhibitrice de l'oedème qui ineterférerait avec l'action prophlogistique de la drogue. Ces composés joueraient comme des échangeurs cationiques de résine protègeant l'organisme .des amines toxiques (102) (288).

L'oedème généralisé du rat, facilement obtenu, est très utilisé pour l'essai de drogues anti-inflammatoires.

2.2.2. Inflammation localisée.

Des inflammations localisées peuvent être obtenues soit sur l'animal vivant, soit, in vitro, sur un organe déterminé.

In vitro - Des réactions apparentées aux phénomènes anaphylactiques ont été obtenues sur les artères pulmonaires de lapin sensibilisées à l'ovalbumine (320) (321). La chute du débit de liquide perfusé ne dépend pas de la libération in situ d'histamine ou de 5-hydroxy tryptamine mais à la mise en circulation de bradykinine.

In Vivo - Les oedèmes ont été provoqués sur des organes divers suivant le mécanisme inflammatoire et la drogue à étudier.

.../...

Les poumons - Ils ont été choisis par certains auteurs pour expérimenter les histaminiques de synthèse.

L'oedème aigu peut être provoqué chez le lapin aussi bien par l'administration d'adrénaline que par celle de certains gaz toxiques comme la chloropicrine (241).

L'inflammation des voies respiratoires peut être obtenue par des toxines microbiennes (226). L'oedème pulmonaire qui se développe provoque la mort de l'animal. Du point de vue biochimique, ces toxines interviennent dans le cycle de Krebs et empêchent la formation de l'acide succinique, déprimant le métabolisme oxydatif des tissus pulmonaires.

L'inflammation des voies respiratoires est obtenue également en faisant se développer des asthmes expérimentaux chez l'animal, soit par inhalation de substances médiatrices de l'inflammation telles que l'histamine ou la sérotonine, ce qui déclenche un bronchospasme chez le cobaye (230) (241) (418), soit par irritation des voies pulmonaires à l'aide d'une série d'aérosols d'acide acétique et ensuite déclenchement du choc par injection intra-péritonéale d'une substance anaphylactoïde (229) (230) (231). La présence d'éléments lésionnels actifs et surtout cicatriciels sur les voies aériennes, obtenue chez le rat avec cette dernière méthode, provoque des manifestations respiratoires fort semblables aux réactions allergiques respiratoires chez l'homme: un prurit du museau, une

.../...

respiration laborieuse avec mucus nasal abondant et des éternuements nombreux sont des manifestations rappelant la rhinite (348); ou bien une forte dypsnée respiratoire d'aspect asthmatiforme avec hypersécrétion bronchique renfermant des éosinophiles rappelle l'asthme allergique rencontré en clinique humaine. A l'autopsie, les tissus pulmonaires de l'animal présentent de l'emphysème aigü, de l'oedème bronchique et l'obturation des conduits aériens sans bronchospasme (229) (230) (231).

Les lésions du tissu pulmonaire peuvent être obtenues par inhalations répétées de substances antigéniques (241) (424). L'aérosol d'une suspension d'hématies de mouton hémolysées, que l'on fait subir à des animaux sensibilisés par injection intra-péritonéale de purée globulaire, déclenche des crises dypsnéiques. A l'autopsie, les tissus pulmonaires portent des lésions importantes d'atrophie parenchymateuse. Les parois alvéolaires disparaissent et sont remplacées par des bulles volumineuses tapissées de tissu fibreux. L'injection de sérum anti poumon provoque des lésions analogues . La fibrose se développe, envahissant tout le parenchyme pulmonaire Ces manifestations expérimentales sont à mettre en parallèle avec certaines fibroses trouvées en pathologie humaine et considérées comme étant des inflammations de type retard des tissus pulmonaires dues à une auto-immunité (287) (341) (424). Elles peuvent accompagner parfois l'arthrite rhumatoïde (340) (559) (561).

.../...

L'encéphale - C'est un organe de choix pour ses réactions allergiques et l'encéphalomyélite obtenue rappelle les maladies immunologiques humaines. On l'obtient par injection sous-plantaire d'une émulsion à parties égales d'homogénat de moelle épinière isologue dans du phénol aqueux et d'adjuvant complet de Freund. 90 à 100 p. 100 des animaux réagissent par une paralysie de l'arrière-train (470).

Le myocarde - L'inflammation de cet organe chez l'homme pose de graves problèmes, aussi étudie-t-on sur le myocarde des lésions expérimentales. L'animal employé est surtout le porc pour la distribution anatomique de ses artères coronaires fort semblable à celle de l'homme (343). Le lapin est également utilisé (422).

Les artères - Des lésions inflammatoires stériles des artères ont été provoquées par des agents bloquant le système réticulo-endothélial. Les changements obtenus expérimentalement ressemblent à ceux trouvés dans l'athérosclérose (10) (422).

Oedème localisé aux pattes et arthrite aiguë

1 - Moyens utilisés pour obtenir cette inflammation localisée.

Pour faciliter l'évaluation de l'inflammation, on préfère souvent provoquer une réaction localisée aux pattes. Cette inflammation peut être obtenue par l'emploi de moyens physiques ou par l'utilisation de moyens chimiques.

.../...

- Parmi les moyens physiques les plus utilisés, nous citerons la brûlure plus ou moins profonde des tissus de la patte du rat après introduction du membre de l'animal dans de l'eau plus ou moins chaude, pendant un temps plus ou moins long (465) (553)*.

- Les moyens chimiques les plus couramment employés pour l'étude de l'oedème et de l'action des médicaments inflammatoires consistent en l'injection de substances diverses dans l'aponévrose plantaire de la patte du rat. L'introduction de substances phlogogènes dans les tissus produit des réactions inflammatoires dont le déroulement et la durée dépendent de la nature de ces substances.

a) Des substances reconnues médiatrices de l'inflammation provoquent un oedème fugace: l'histamine la sérotonine, la leucotaxine ou la hyaluronidase sont très souvent utilisées (443).

b) Des substances irritantes sont également employées. Nous citerons parmi les substances les plus utilisées, la formaldéhyde employée couramment il y a quelques années (59) (139) (345) mais considérée actuellement par certains auteurs comme donnant des réactions irrégulières et une tendance à la nécrose (62); la β - naphtoylhéparamine (62) (429) employée plus récemment.

Ces produits chimiquement purs, utilisables en solution aqueuse, donnent une inflammation entièrement réversible en 24 Heures et réagissent bien à des doses modérées de la plupart des substances habituellement classées comme anti-inflammatoires.

* L'oedème de la patte obtenue par immersion dans l'eau à 53°-56°C pendant quelques secondes, serait due à une libération d'histamine alors que celui qui se développe par immersion dans de l'eau à 45°C pendant 30 minutes proviendrait d'une libération de bradykinine dans les tissus.

c) - Des liquides organiques provoquent une réaction érythémateuse et oedémateuse transitoire rappelant celle qui est produite par libération d'histamine (282). Des sérums cytotoxiques hétérologues injectés chez l'animal engendrent une désorganisation du tissu conjonctif des différents organes et des ganglions lymphatiques (543). L'injection dans l'articulation tibio-tarsienne du cobaye d'un sérum de lapin anti-cobaye provoque inflammation et oedème (184). La polyarthrite, chez le rat, peut être produite par l'injection d'exsudats prélevés sur des tumeurs à lymphosarcome de Murphy ou bien de lymphe ou des suspensions de cellules lymphoïdes provenant d'animaux sains ou d'animaux porteurs de carcinome au diméthylbenzanthracène (282)

Les lésions articulaires se développent selon un processus similaire à celui qui se déroule chez les patients atteints de maladie auto-immune.

d) - Des substances provoquant une réaction anaphylactoïde chez le rat, lorsqu'elles sont injectées par voie générale, sont également utilisées en injection locale. L'ovalbumine et le dextran, en particulier (63) (113) (232), sont souvent employés dans l'étude des propriétés antiphlogistiques de certaines substances. Ces produits provoquent en quelques minutes l'apparition d'un oedème intense, s'étendant à toute l'extrémité du membre et atteignant rapidement son maximum en 20 à 30 minutes, comme le montre l'enregistrement de l'augmentation de volume chez le rat sous anesthésie légère ou chloralose (170). La patte est rouge et élastique. Elle diminue ensuite au bout de 90 minutes et redevient normale en 5 à 6 heures .

.../...

e) - Autres substances utilisées comme pro - inflammatoires: les toxines qui produisent des inflammations articulaires. La toxine staphyloccocique ✓ a été utilisée sur le lapin (23) (311). Les endotoxines en injection intra-veineuse ou intra-péritonéale de liposaccharides de bactéries gram négatif telles que Escherichia Coli (473), Salmonella Typhimurium (10), provoquent une élévation dans l'activité phagocytaire du système réticulo-endothélial chez le rat 2 heures après l'injection. L'oedème local persiste 24 heures au moins, il est accompagné d'une élévation de la température générale (473).

f) - Des germes sont inoculés à des animaux pour déclencher une polyarthrite. L'Erysipélothrix insidiosa et rhusiopathiae, par injection intra-veineuse, provoquent, chez le porc, une inflammation synoviale qui, comme dans le rhumatisme humain, passe par des phases d'exacerbation et de rémission . Le Mycoplasma pneumoniae provoque chez l'homme et le rat des lésions du tissu conjonctif avec prédilection pour les articulations, les poumons, les muqueuses oculaires et urogénitales, et il est facile d'obtenir ces réactions inflammatoires expérimentalement chez le rat.

g) - L'arthrite du rat peut être également obtenue par injection d'hormones (281): desoxycorticostérone, extraits lyophilisés d'hypophyse antérieure, hormone de croissance et prolactine. Les animaux, adrénoprives et abreuvés avec le l'eau contenant du chlorure de sodium, sont beaucoup plus sensibles à ces hormones. Cette maladie expérimentale est à rapprocher des polyarthrites relevées chez des sujets atteints de la maladie d'Addison et traités à la désoxycorticostérone.

.../...

h) - D'autres substances: le kolin, la carragénine, la levure de biére (471) (493), les suspensions bactériennes dans l'adjuvant sont employées pour l'étude des anti-inflammatoires. Elles provoquent une inflammation qui fait intervenir des mécanismes complexes.

Le Kaolin, injecté sous forme de suspension (147) (190) (335), provoque une inflammation importante, constante, de longue durée, peu nécrosante, de même type que l'oedème à la sérotonine (98) mais plus granulomateuse, et considérée comme supérieure par certains auteurs pour l'étude des anti-inflammatoires.

La carragénine ou viscarine, extraite du chondrus crispus, polygalactose sulfaté, mélange complexe d'au moins 5 polysaccharides différents, très visqueux, agit comme une matrice pour l'oedème inflammatoire (32) (404) et les leucocytes qui s'infiltrent à partir des tissus environnants.

Ce matériel donne, lorsqu'il est injecté dans la patte du rat, un oedème qui s'installe lentement après avoir provoqué un état congestif très important (11) (74); les vaisseaux se dilatent de façon apparente très vite et les téguments prennent une coloration rouge cerise. L'oedème, plus tardif, atteint son maximum au bout de 3 à 5 heures et peut durer 48 heures pour ensuite disparaître sans laisser de séquelles (11) (74) (404). Injectée par voie intrapéritonéale, la carragénine ne provoque aucune réaction (277).

.../...

Les adjuvants sont des émulsions de certains antigènes microbiens comme le B.K. tués et desséchés, auxquels on ajoute un autre antigène (133) (536): des fibres musculaires broyées, de la rate de boeuf (536), de la résum-albumine, de l'uvée (9), de la moelle ou des γ globulines homologues ou hétérologues.

Ces adjuvants stimulent la formation d'anticorps en raison de l'allongement du temps de libération de l'antigène (133) dû à leur présence. La sensibilisation à la tuberculoprotéine ne joue pas un rôle direct dans la production de l'inflammation (579). Ces antigènes microbiens n'affecteraient que faiblement les mastocytes et parallèlement ne sensibiliseraient que modérément l'animal, mais il se formerait une auto-immunité développée au contact des tissus qui les accompagnent (246). Le taux des anticorps obtenu est très supérieur à celui que l'on obtient en injectant l'antigène seul, d'où le nom d'adjuvant.

L'injection de ces substances constitue une méthode particulièrement efficace pour provoquer une hypersensibilité retardée (203) (552), et son emploi facilite la production d'une variété expérimentale de maladies auto-allergiques rappelant, par son évolution et sa symptomatologie, des affections telles que les encéphalites, les affections ophtalmiques, les collagénoses chroniques à localisation essentiellement articulaire (Polyarthrite aiguë évolutive), à localisation viscérale (certaines fibroses pulmonaires), ou bien les collagénoses chroniques généralisées à tous les tissus (lupus érythémateux disséminé, sclérodermie, periarthrite noueuse). L'auto-immunité explique le caractère généralisé de ces maladies.

.../...

Il a été déterminé que l'administration d'adjuvant seul, sans l'adjonction d'antigène tissulaire, est suffisante pour provoquer une inflammation d'hypersensibilité retardée contre les tissus de l'animal récepteur. Des suspensions bactériennes stériles dans l'huile de paraffine sont donc utilisées.

Om emploie plus couramment:

- des émulsions huileuses de tween et de B.K tués et desséchés, appelées encore Adjuvant de Freund. Ces suspensions se sont révélées formatrices très actives d'anticorps -(166).

- des émulsions huileuses de Mycobacterium Phlei (565), de Mycobacterium Butyricum (204) ainsi que Cryptococcus Neoformans, Candida Albicans, Sporotrichum Schenckii (476).

- des émulsions huileuses de liposaccharides bactériennes de S.Abortus equi (417)

Il est à noter que les endotoxines bactériennes ont une action adjuvante aussi marquée que l'adjuvant de Freund lorsqu'on leur adjoint de l'hydroxyde d'aluminium ou du zymosan (167).

Les injections de ces adjuvants se font principalement sur le rat, seule espèce connue pour développer l'arthrite de type retard (580) en réponse à ces substances, alors que la souris, le hamster, le lapin et le cobaye y seraient réfractaires (204),

.../...

bien que produisant des anticorps et développant des granulomes dans leurs ganglions lymphatiques (476).

Le produit est administré dans la queue du rat ou directement dans le coussinet plantaire de la patte de l'animal, les injections d'adjuvant ont d'ailleurs été faites également dans l'articulation de la mâchoire du rat (363).

La polyarthrite du rat a été étudiée depuis une quinzaine d'années mais les mécanismes en demeurent obscurs.

Provoqués par une seule injection, la réaction initiale de l'oedème, de même que l'épaississement des tissus mous à l'endroit du dépôt de l'émulsion huileuse, seraient dûs à l'effet irritant de la suspension bactérienne (580). La dissémination de cette substance est plus tardive et provoque une réaction inflammatoire secondaire à caractère apparemment immunologique généralisé, bien que la nature de la substance antigénique n'ait pas été trouvée (163).

Afin d'établir si les germes, que l'on trouve très souvent chez le rat et qui sont susceptibles de déclencher des lésions inflammatoires articulaires, sont à l'origine des lésions inflammatoires secondaires, des rats sans-germes, et en particulier sans Mycoplasma, ont été traités par l'adjuvant.

Bien que possédant une concentration sérolo-

.../...

gique faible en globulines β et γ et réagissant avec quelque retard aux réponses immunitaires, les rats sans-germes, après une injection d'adjuvant dans la queue, répondent par une inflammation arthritique qui se développe lentement et graduellement . On a relevé dans les organes génitaux de plusieurs rats mâles la formation d'une réaction inflammatoire, ce qui arrive moins fréquemment chez les rats avec germes. La flore bactérienne n'est donc pas nécessaire au développement de l'arthrite à adjuvant, alors que l'intégrité du système lymphatique dans l'aire du point d'injection est indispensable (359).

Il faut signaler également que le développement de l'arthrite à adjuvant est réduite davantage par la splénectomie que par la thymectomie (282).

Par ailleurs, il a été établi que la noradrénaline et la 5-hydroxy-tryptamine jouent un rôle important dans la phase retardée de la réaction inflammatoire chez le rat (222).

Les réactions secondaires se développant sous l'action de l'adjuvant sont localisées dans les tissus articulaires essentiellement, ainsi que dans quelques autres tissus où il se forme des granulomes, des infiltrats de leucocytes polymorphes et une multiplication locale d'histiocytes (260) (51).

- Au niveau des os et des articulations des extrémités des membres on trouve tous les degrés d'altération inflammatoire (260).

.../...

- Dans les poumons on peut souvent mettre en évidence de petits granulomes ressemblant à des tubercules (260) (565). Ils seraient dûs à la réaction des tissus à la microembolisation de l'huile de paraffine (260).

- Au niveau du foie on découvre souvent des granulomes miliaires (565).

Ces réactions inflammatoires dans l'arthrite expérimentale sont à mettre en parallèle avec les manifestations trouvées dans l'arthrite rhumatoïde en clinique humaine (340) (560): au niveau du coeur, des ganglions lymphatiques de la rate, des reins et des yeux. D'autres localisations ont été signalées au niveau de la dure-mère et des poumons où ces inflammations ont un caractère de pneumonies interstitielles non spécifiques engendrant de la fibrose (67) (340).

La localisation préférentielle des lésions au niveau des articulations des séreuses, des yeux, des artères, des tissus pulmonaires serait liée à la richesse particulière de ces tissus en mucopolysaccharides (340).

2 - Mesure de l'augmentation du volume de la patte

Elle peut se faire par pesée après section du membre à un niveau déterminé ou par évaluation de l'augmentation de son épaississement sur l'animal vivant: par mesure de volume ou par mesure des dif-

.../...

férentes dimensions de la patte.

La mesure de la variation de volume peut être continue (169). Elle se fait alors sous anesthésie peu profonde au chloralose ou au nembutal dans une cuve de forme spéciale, munie d'un dispositif permettant l'enregistrement graphique du gonflement. Mais, en général, la mesure doit être faite sur des lots de plusieurs animaux. La détermination de l'augmentation de l'épaisseur de la patte est alors discontinue et se fait à intervalles de temps déterminés par méthode photographique (34) ou par immersion du membre dans divers liquides plus ou moins visqueux: eau, solutions diverses, mercure (4) (470) à l'aide d'un Pléthysmomètre (346): Pléthysmomètre d'Hillebrecht, de Domenjoz, de Grosskinski et Stürmer, de Giono et Chevillard. Ces appareils indiquent le volume par déplacement du liquide. Ils sont constitués d'une cuve avec ou sans trop-plein, en relation avec un tube gradué sur lequel on fait directement la lecture du volume de la patte. Certains Pléthysmographes, qui fonctionnent avec du mercure, enregistrent les volumes de la patte électriquement (74).

La mesure de l'augmentation des dimensions de la patte peut se faire à l'aide d'un pied à coulisse (147), d'un micromètre à cadran (113), d'une anse coulissante (324) ou d'une bande graduée spéciale (429), ces deux dernières techniques donnant les variations de la circonférence de la patte.

.../...

2.2.2.2.5.3.- D'autres méthodes très différentes des précédentes sont encore utilisées:

- Une méthode radiométrique basée sur la mesure de la radioactivité des tissus de la patte et d'un échantillon de sang prélevé dans les sinus caverneux avec un compteur à scintillation (443) (576).

- Une méthode utilisant les réflexes d'accrochage du rat et permettant d'évaluer les troubles post-inflammatoires (471) par détermination de l'angle de chute du rat placé sur une grille mobile inclinable et détermination du temps d'accrochage.

3 - METHODES FONDEES SUR LA CONSTITUTION DU GRANULOME ET LA COLLECTION D'EXSUDAT.

Ces méthodes doivent permettre aux tissus néoformés sous l'action de l'inflammation d'être disséqués facilement des tissus normaux pour pouvoir être prélevés, pesés, étudiés histologiquement et analysés par des méthodes biochimiques. De même, l'exsudat obtenu doit pouvoir être recueilli dans la quasi-totalité pour que sa quantité puisse être évaluée et que sa composition puisse être déterminée (208).

Pour obtenir la constitution du tissu inflammatoire nouveau, plusieurs techniques sont urilisées: des substances, dont les propriétés irritantes stimulent la formation de tissu fibreux (66), peuvent être injectées dans les tissus ou entre les séreuses d'animaux ou bien encore des corps étrangers peuvent être

.../...

introduits dans les tissus de ces mêmes animaux, réalisant ainsi les conditions de réactions tissulaires rencontrées en clinique humaine vis-à-vis de certains implants ou prothèses.

3.1. - Injection de substances irritantes

3.1.1. - dans les tissus dermiques

Ces substances sont d'origines très diverses, les plus utilisées étant l'huile de croton en solution dans différentes huiles végétales (126) (452) (455), la carragénine en solution aqueuse (128) (208), le kaolin en solution aqueuse, la térébenthine (466) (497), de l'adjuvant à mycobacterium butyricum (453).

Plusieurs techniques sont employées:

3.1.1.1. - Les irritants peuvent être injectés simplement sous la peau de rats (208), de cobayes (460), dans la cornée du lapin (66) par exemple.

3.1.1.2. - De meilleurs résultats au point de vue évaluation quantitative du degré de l'inflammation sont obtenus avec la formation de poches granulomatéuses dans lesquelles l'exsudat est collecté et peut être ensuite ponctionné. Cette technique a été mise au point par Selye (497) (498). De l'air stérile est injecté sous la peau du dos du rat. L'irritant est introduit dans la poche ainsi formée. La paroi de celle-ci devient progressivement granulomateuse, l'injection de l'air

.../...

étant la cause d'une synthèse réduite de tissu conjonctif néoformé (126), tandis que l'irritant en provoque une pousse rapide et abondante. L'air est remplacé en partie par de l'exsudat et, 10 à 14 jours après le début de la manipulation, le rat porte sur son dos une masse ovoïde, mobile, bien délimitée, que l'on peut détacher facilement au niveau des différents plans tissulaires. La taille et la consistance de la poche dépendent de la quantité et de la qualité de l'irritant (73). La coque du granulome peut se nécroser, surtout si la substance utilisée est constituée par de l'huile de croton (126). Selon le produit employé, le granulome peut consister essentiellement en histiocytes (Kaolin) (495), en fibroblastes (Formol), ou en cellules géantes (poudre de moutarde) (495). La quantité maximum d'exsudat est recueillie entre le 9ème et le 14ème jour (73). Il y a ensuite résorption progressive du tissu granulomateux.

Les tissus néoformés sont très sensibles aux médicaments anti-inflammatoires surtout lorsqu'ils se sont formés au contact d'adjuvant à Mycobacterium butyricum (453).

Cette technique subit des transformations plus ou moins importantes et selon les auteurs:

- la poche à air peut être créée non plus sur des rats vigiles mais sur des animaux légèrement anesthésiés ce qui facilite l'opération (455).

.../...

- Elle peut être vidée de son air 48 heures après sa formation ce qui favoriserait l'exsudation dans la cavité (455).

- La poche peut être ouverte pour permettre d'y insérer des comprimés de substances irritantes (55): les comprimés de carragénine, par exemple, produisent un tissu de granulation bien séparé des tissus environnants.

- Au lieu d'employer des substances irritantes pour provoquer la réaction inflammatoire, certains auteurs (463) (469) appliquent, sur la paroi de la poche, de l'eau à différents degrés caloriques jusqu'à en obtenir la brûlure. Ils recueillent les substances libérées par les tissus en les entraînant avec une solution de Tyrode et analysant le liquide de lavage.

- Pour étudier l'action de l'oxygène sur la formation du granulome, les rats sont placés pendant toute la durée de l'expérience dans une atmosphère normobarique contenant 21 - 35 ou 70 % de ce gaz. Il a été établi que l'oxygène stimule la croissance du tissu granulomateux (301)

L'évaluation de la réaction inflammatoire se fait par prélèvement des poches et pesée; la quantité d'exsudat est mesurée ainsi que l'air résiduel. On dose, dans le tissu granulomateux et dans l'exsudat, le collagène et les protéines (486). L'augmentation du taux d'hexosamine, notable lors du phénomène inflammatoire, est inhibée par les drogues anti-inflammatoires (325).

.../...

3.1.2. - Entre les séreuses

Par introduction de substances irritantes entre les séreuses, on provoque la formation d'exsudat qui peut être mesuré et analysé.

L'injection de térébenthine (527) (528) (529), de nitrate d'argent (477), de bleu d'Evans (477) dans la plèvre chez le rat, ou l'introduction de formol dans le péritoine (51) ou dans l'articulation du genou de cet animal (309), provoque une inflammation où la production d'exsudat est très importante.

La mesure du volume et l'analyse des frottis du fluide trouvé après un temps donné indique le degré de l'inflammation.

3.1.3. - collection de l'exsudat dans un dispositif fixé à un foyer inflammatoire.

La collection de l'exsudat peut être faite dans une chambre adhérant à la plaie cutanée. Le liquide inflammatoire peut être prélevé à tout moment et analysé (33) (509).

3.2. - Introduction d'implants stériles sous la peau

Ces implantations se font sur rat ou sur cobaye, les implants étant constitués par des éponges animales ou synthétiques, cellulose ou polystyrène de préférence, par des pellets de coton stériles.

.../...

Leur présence provoque une inflammation se traduisant par la formation d'exsudat et l'envahissement du corps étranger, véritable pièce à cellules, par des fibroblastes, des polynucléaires et des érythrocytes.

Prélevé après un temps donné, généralement 24 heures, l'implant peut être coupé, pesé pour permettre son analyse histologique (107) 481). On peut en faire des empreintes sur lames de verre et colorer les cellules inflammatoires qui l'ont colonisé ou bien extraire les éléments puis les compter en cellule de Nageotte. Toutefois, le nombre des leucocytes totaux pouvant être mobilisés au cours d'un temps aussi court serait limité, ce qui risque de fausser les interprétations (119).

Les éponges et pellets peuvent être insérés te tels quels sous la peau de l'animal (107), la substance dont on recherche le pouvoir anti-inflammatoire étant administrée par voie générale, ou bien ils peuvent être imprégnés, avant transplantation, d'une solution du produit étudié à condition que celui-ci ne soit pas irritant pour les tissus, ce qui risque d'après certains auteurs, de réduire significativement la réaction inflammatoire (119).

Les éponges sont utilisées également après avoir été imbibées d'une solution de chlorydrate d'histamine, pour renforcer leur pouvoir phlogogène.

.../...

Une autre technique donnant de précieux renseignements sur les mécanismes de la croissance des tissus et de l'inflammation est utilisée. Elle consiste à implanter sous la peau du dos des rats des tubes de polyéthylène. Ces tubes peuvent être ouverts aux deux bouts ou à un seul bout. Leur diamètre est variable. Ils sont utilisés vides ou remplis de tissus stériles ou contaminés (567) (568). La croissance des tissus est différente selon les tubes et son étude a prouvé l'importance du caillot sanguin dans la réparation des tissus.

4 - METHODES METTANT EN JEU DES PHENOMENES SEROLOGIQUES.

Plusieurs méthodes mettant en jeu des phénomènes sérologiques sont employées pour déterminer la présence et l'importance de réactions inflammatoires:

- Une de ces méthodes est basée sur l'élévation, par densité optique, de la coloration rouge que développe le sérum au contact de la diphénylamine (95)

- Une autre méthode fait intervenir la résistance à l'hémolyse des érythrocytes, celle-ci étant évaluée en pourcentage d'inhibition d'hémolyse (64).

- L'inhibition de la dénaturation de l'albumine sérique par la chaleur permet de déterminer le pouvoir de protection de protéines par les drogues anti-inflammatoires (385).

- Une autre méthode est basée sur la précipitation des protéines plasmatiques dénaturées par la

.../...

chaleur. L'importance de la fraction de protéines qui précipitent, évalué, évaluée par turbidimétrie, est exprimée en "unités inflammatoires".

Ces unités ont une relation avec la concentration en fibrinogène et avec la vitesse de sédimentation des hématies. Elles augmentent pendant le processus inflammatoire. Elles diminuent après administration des drogues anti-inflammatoires (206).

C H A P I T R E T R O I S I E M E

FACTEURS AGISSANT SUR L' INFLAMMATION

I N T R O D U C T I O N

Nombreux et variés sont les facteurs qui interviennent sur les différents phénomènes du processus inflammatoire pour les modifier, les inhiber ou les exalter. L'âge, le sexe, le patrimoine héréditaire du sujet, son alimentation (94), un exercice musculaire violent, les variations saisonnières, la température ambiante, sont autant d'éléments susceptibles d'agir sur l'inflammation. De même l'agression de l'organisme de l'animal en expérimentation par le milieu extérieur peut transformer la réaction des tissus au stimulus inflammatoire et, de ce fait, fausser les résultats enregistrés.

D'autre part, de nombreuses substances agissent sur les mécanismes complexes de l'inflammation, qu'elles soient produites par l'organisme lui-même comme les hormones, ou qu'elles lui soient administrées.

L'inflammation expérimentale dépend d'abord de la dose de substance phlogogène injectée à l'animal. La quantité de produit doit être suffisante pour provoquer la réaction des tissus. Cette dose minimale varie avec l'état organique de l'animal qui peut être réfractaire lorsqu'il a été traité au préalable par

.../...

des dépléteurs de substances médiatrices de l'inflam - mation. Il peut se produire également un état de résistance à l'histamine ou d'accoutumance de la part des tissus périphériques (355) (357)

1 - Facteurs inhérents à l'aninam lui-même.

1.1 - Rôle de l'âge et du sexe de l' animal dans l'inflammation.

De l'âge de l'animal peut dépendre une évolution plus ou moins importante du processus inflammatoire (176). Les sujets très jeunes ou très âgés et les animaux adultes réagissent différemment au stimulus inflammatoire (203) (411) (536) . Les réponses obtenues dans l'arthrite à l'adjuvant de Freund, par exemple, sont maximales chez les rats de 30 à 90 jours (308). Au contraire, le sexe de l'animal n'a apparemment pas d'action sur le développement de l'inflammation aiguë et chronique expérimentale (11) (498), bien que certaines maladies du collagène, comme le rhumatisme articulaire, soit prédominantes chez les femmes (89), et que la maladie spontanée de l'articulation soit statiquement plus fréquente chez la souris mâle que chez la souris femelle. Cependant, la castration n'a pas d'effet sur l'évolution (521), de cette affection.

1.2. - Rôle de l'espèce, de l'harédité et du facteur individuel.

De la réactivité individuelle de chaque animal dépend l'importance de la réponse tissulaire, soit dans

la réaction anaphylactoïde, soit dans les maladies inflammatoires de type retardé. Certains animaux répondent au stimulus par une réaction plus fugace: coloration rouge des téguments des pattes, des oreilles, sans développement d'oedème, chez les rats ayant reçu de l'ovalbumine ou du dextran (245) (248), inflammation aiguë uniquement, durant 3 ou 4 jours, chez les rats auxquels a été injecté de l'adjuvant de Freund (308).

La réaction inflammatoire dépend également de l'espèce et de la race de l'animal.

Les taux des médiateurs chimiques de l'inflammation dans les différents tissus varie d'une espèce à l'autre. Les mastocytes sont, par exemple, dispersés chez le lapin alors qu'on les trouve groupés dans certains tissus chez le rat et la souris (36).

La réactivité tissulaire, étant liée à la présence des médiateurs dépend donc de l'espèce animale utilisée.

D'autre part, le nombre de sujets réagissant bien, varie selon la race de l'animal. Les rats de race Listar sont tous sensibles au dextran ou au blanc d'oeuf alors que 14 à 25 p. 100 des rats de race Wistar y sont réfractaires (248) (242), mais il n'y a pas de différences entre la réaction des rats Wistar, Long-evans et Sprague-Dawley à l'action de la carragénine (11).

.../...

Ces différences de réactivité sont à rapprocher de maladies inflammatoires rencontrées dans la race humaine, certaines familles étant sujettes à développer des réactions tissulaires allergiques comme la rhinite, l'asthme ou l'urticaire (89) (271), ou encore des maladies inflammatoires de type retardé, telles que le rhumatisme articulaire de lupus étythémateux (108) (264) (409). Ces maladies viendraient en partie de l'absence dans le patrimoine héréditaire d'éléments empêchant le mécanisme inflammatoire de se dérouler. C'est ainsi qu'on a pu déceler, chez certaines familles atteintes de maladies du tissu conjonctif, des troubles de la synthèse hormonale transmis de génération en génération et portant sur un déficit enzymatique inhibant la synthèse de l'hydrocortisone, de même qu'on a pu mettre en évidence des défauts de structure des mucopolysaccharides; au point de vue sérologique, des maladies inflammatoires,transmise par la mère, se développent en cas d'agammaglobulinémie. On a également découvert que l'absence d'un facteur sérique neutralisant l'histamine et la sérotonine accompagne des troubles allergiques (378) (379).

2 - Facteurs dépendant du milieu extérieur.

2.1. - Action des variations saisonnières sur l'inflammation

L'intensité de la réaction inflammatoire chez le cobaye, la souris et le rat est soumise aux variations saisonnières. Celles-ci influent principalement

.../....

sur les conditions fonctionnelles du système adéno-hypophysaire. L'inflammation est plus marquée à la fin de l'année et moindre au printemps. De même, les drogues anti-inflammatoires ont une action qui augmente ou diminue suivant l'époque de l'année et selon que leurs effets portent sur tel ou tel autre système hormonal (211).

2.2. - Action de la température ambiante sur le développement de l'inflammation.

La température ambiante a une influence notable sur le développement de l'inflammation, sans doute par l'effet qu'elle produit sur le métabolisme de l'animal sur la réduction de l'A.T.P. et sur l'oxygénation des tissus lésés (239) (301) (569). L'A.T.P joue un rôle important dans la structure des mitochondries et des protéines tissulaires ainsi que dans l'équilibre ionique du milieu intérieur (569).

L'oedème est bien moins développé à 13° C qu'à 18°C. Il devient maximum à 28°C (98). Il est à remarquer qu'en clinique humaine un bain chaud peut provoquer une augmentation de certaines maladies inflamatoires (555). De plus, chez le rat en hypothermie à 15° C et au dessous (246), il n'y a pas d'augmentation de l'histamine plasmatique après injection de dextran.

2.3. - Interaction milieu extérieur - milieu intérieur

La transformation de l'équilibre du milieu

.../...

intérieur influe sur le ou les foyers inflammatoires en les inhibant ou en les exacerbant (496) (555), d'où l'importance de ce phénomène dans l'étude de l'inflammation expérimentale et dans l'interprétation des résultats obtenus. En effet toute agression d'un organisme vivant, par le milieu qui l'entoure, provoque une défense généralisée de la part de celui-ci et l'interaction entre le dommage et la défense constitue le stress (494) (496) . La réaction d'alarme fait intervenir les centres végétatifs hypothalamiques et l'h l'hypophyse. La modification du milieu intérieur qui en résulte entraîne des réactions d'adaptation de celui-ci, c'est-à-dire la variation dans la composition des liquides organiques et en particulier le changement du taux des hormones qui s'y trouvent ainsi que la modification temporaire du fonctionnement de certains organes.

Les agressions issues du milieu extérieur et transformant le milieu intérieur sont de nature très diverses:

- Les agressions peuvent être de nature psychiques (89), leur influence est évidente dans les maladies humaines mais difficilement décelables chez l'animal qui réagit, bien entendu, à la contrariété d'être manipulé, à la peur et à la douleur.

- Les agressions peuvent être produites par un procédé de nature physique: bruit et lumière en quantité inhabituelle par exemple, ou encore de nature chimique: substances administrées à des fins curatives.

.../...

Il faut souligner que ces agressions provoquent dans l'organisme, en plus de l'action qui leur est spécifique, une réaction d'alarme différente (504).

Tous les facteurs vus précédemment agissent sur l'inflammation, en grande partie par libération d'hormones de la part des glandes endocrines. Celles-ci agissent soit directement sur le mécanisme inflammatoire, soit indirectement par interaction sur d'autres glandes endocrines.

2.4. -Autres facteurs pouvant intervenir sur le développement de l'inflammation:

Rôle de l'alimentation

L'alimentation de l'animal agit sur l'inflammation, non seulement par sa qualité mais encore par les phénomènes physiologiques normaux qu'elle entraîne.

Une alimentation augmentant le taux de lipémie dans le sang peut, suivant les auteurs, soit inhiber les maladies du tissu conjonctif (96), soit les augmenter (520).

La malnutrition diminue le volume de liquide exsudé par le granulome inflammatoire et l'épaississement de la coque de ce granulome (551). On a également remarqué qu'une alimentation trop récente peut provoquer une absence de réaction à l'histamino-libérateur injecté: un animal à jeun depuis 24 heures présente, en effet, un oedème plus important qu'un animal nourri normalement (288).

.../...

- Rôle de l'exercice musculaire

Subi par un animal oedémateux, il provoque une inhibition du développement de l'oedème (242).

- Rôle de l'oxygène sur le développement de l'inflammation.

L'oxygène a un effet favorable sur la formation du granulome inflammatoire et la régénération des tissus épithéliaux. L'oxygène, qui est nécessaire à la formation du collagène, accélère la formation de ce constituant du tissu conjonctif en augmentant la teneur en hydroxy-proline (301).

3 - Les hormones et l'inflammation

Le système endocrinien dont le rôle est primordial oriente le déroulement du processus inflammatoire selon deux tendances opposées: tendances pro-inflammatoires ou anti-inflammatoires.

3.1. - Rôle dans l'inflammation des hormones hypophysaires

En relation directe avec les centres végétatifs hypothalamiques, le lobe antérieur de l'hypophyse libère, entre autres hormones, la somatotrophine dont l'action est pro-inflammatoire et l'A.C.T.H. à caractère anti-inflammatoire par son action sur le cortex surrénalien, à condition toutefois que celui-ci soit en bon état (6) (108) (81) (495).

.../...

La proportion de ces hormones libérée dans le sang, après excitation des centres végétatifs par un stress ou sous l'action de certaines drogues, est différente: Ainsi, le taux en A.C.T.H. s'élève alors que le taux en Somatotrophine diminue.

D'après certains auteurs, l'hypophysectomie réduit considérablement l'inflammation (466), elle l'augmente pour d'autres (11), et la somatotrophine injectée à l'animal hypophysectomisé, rétablit des réactions normales au stimulus inflammatoire.

3.2. - Rôle dans l'inflammation des hormones surénaliennes

Les surrénales, constituées par deux glandes endocrines distinctes, la médullo-surrénale et la cortico-surrénale, secrètent des hormones pro et anti inflammatoires. Ces hormones s'équilibrent et la balance entre elles peut être déréglée par suite d'une perturbation des mécanismes périphériques (344) ou d'une perturbation du système nerveux autonome (516), les surrénales étant, on le sait, sous la dépendance des centres végétatifs hypothalamiques (371).

3.2.1. - La Médullo-surrénale, sous l'action du nerf splanchnique, libère dans le sang de l'adrénaline et de la Nor-adrénaline.

Ces catéchalamines jouent un rôle très important dans la régulation vasculaire périphérique et la perméabilité capillaire (495). Elles agissent rapidement et puissamment sur le métabolisme et la thermogénèse . Elles exercent une action tout à fait remarqua-

.../...

ble sur l'oedème et l'hémoconcentration qui fait suite à la fuite plasmatique dans les tissus. Sur le rat surrénalectomisé, l'état de choc sévère provoqué par la réaction anaphylactoïde est empêché totalement par une injection d'adrénaline. L'hypothermie et l'hémoconcentration sont nettement diminuées (242). A hautes doses, les catécholamines ont une influence importante sur les parois vasculaires et le tissu conjonctif qui les entoure, y provoquant des changements pathologiques sévères dont l'artériosclérose, lésion non spécifique, et une prédisposition à des dépôts lipidiques avec augmentation du taux de mucopolysaccharides (337).

3.2.2. - La zone corticale des surrénales produit deux groupes d'hormones: les minéralocorticoïdes et les glycocorticoïdes.

- Les minéralocorticoïdes, l'aldostérone, la désoxycorticostérone et le désoxycortisol sont pro-inflammatoires lorsqu'ils sont administrés par voie générale (468) (500).

Par contre, la désoxycorticostérone a une action anti-inflammatoire, lorsqu'elle est injectée directement dans le foyer inflammatoire (112) (455) (481) (495). Elle serait convertie, dans les tissus enflammés, en un composé possédant des propriétés anti-phlogistiques. Il faut toutefois remarquer que le granulome se développe parfaitement chez l'animal surrénalectomisé donc privé de sa secrétion minéralocorticoïde.

.../...

A ce groupe d'hormones s'opposent les corticoïdes antiphlogistiques que représentent la cortisone et l'hydrocortisone.

Les glucocorticoïdes ont une influence profonde sur les composants du tissu conjonctif, à la fois sur les cellules, la substance interstitielle et le collagène. Ils réduisent la quantité des mucopolysaccharides par inhibition de leur synthèse et probablement aussi par augmentation de leur dégradation (512).

Les glucocorticoïdes réduisent l'exosérose et la perméabilité capillaire en modérant les effets vaso-dilatateurs de l'histamine libéré, favorisant ainsi la réactivité des petits vaisseaux aux catécholamines circulantes (484). Ces hormones empêchent, en effet, l'histamine endogène de se lier à ses réceptcurs situés sur la membrane des cellules musculaires lisses vasculaires (65).

Le cortisol est plus efficace que la cortisone sur l'inflammation (153) (481) (495). Il provoque un abaissement important de la dose seuil du dextran (244) et inhibe l'arthrite expérimentale (282). C'est lui, particulièrement, qui inhibe la vascularisation du granulome et réduit la formation des fibres collagènes Les fibroblastes se modifient sous son action: leur taille est réduite, leurs prolongements disparaissent et leur noyau devient pycnotique. Sur la substance fondamentale, l'influence exercée est également profonde: la synthèse des mucopolysaccharides est inhibée et leur

.../...

dégradation augmente (337) (434). L'hydrocortisone inhibe l'hyperplasie du tissu lymphatique, 15 jours après inoculation d'adjuvant de Freund (205) (470)) Elle stabilise les lésions osseuses dans le rhumatisme articulaire expérimental et peut empêcher le développement de cette maladie lorsque le stéroïde a été administré auparavant (205). Cette inhibition est due au dépôt de la drogue au point d'inoculation. Le cortisol a pour effet de réprimer la formation d'anticorps et de corps immunisant d'où son intérêt dans les maladies auto-immunes (564).

3.2.3. - La surrénalectomie aggrave notablement le syndrome inflammatoire et, dans le cas de la réaction anaphylactoïde, l'oedème est très important et suivi d'une mort rapide (410) (242). La résistance de l'animal surrénalectomisé est proportionnelle à la dose de corticoïdes de substitution qui lui est administrée (277). De même l'animal surrénalectomisé est beaucoup plus sensible que l'animal normal à des doses même faibles de médicaments.

On a pu provoquer, par injection de Méthopyranone, une surrénalectomie chimique partielle en bloquant la secrétion des stéroïdes glycocorticoïdes. Le rapport glucocorticoïdes-corticoïdes minéraux se modifie de façon que les corticoïdes minéraux prennent le dessus. La formation d'anticorps est alors favorisée (564).

.../...

3.3. - Rôle des hormones génitales dans l'inflammation.

Autres stéroïdes, les hormones sexuelles mâles et femelles (6) sont capables d'affecter le mécanisme de défense de l'organisme contre l'inflammation selon des modalités mal définies.

La maladie dégénérative spontanée de l'articulation serait statistiquement plus fréquente chez la souris mâle que chez la souris femelle, mais la castration n'a pas d'effet sur cette maladie (521°). L'asthme infantile allergique disparait au moment de la puberté chez le jeune garçon et des injections de Testostérone améliorent l'état asthmatique chez l'adulte (231). Cette hormone diminue la quantité d'eau et de mucopolusaccharides acides dans les tissus conjonctifs enflammés sans toutefois en changer la morphologie (442).

L'oestrone favorise au contraire, les crises asthmatiques. Elle inhibe l'arthrite expérimentale à adjuvant, si l'administration en est faite 10 jours avant l'injection de la substance inflammatoire et poursuivie jusqu'à ce que la réaction des tissus disparaisse (564) (565) (566). L'oestradiol, qui a des propriétés anti-phlogistiques, injectée à des rats porteurs de poches granulomateuses, ne fait pas varier le poids du granulome et le volume de l'exsudat (500) La progestérone inhibe certaines inflammations mais n'influence sensiblement pas l'évolution de l'arthrite à l'adjuvant (231) (545) (564). On a pu mettre en

.../...

évidence, pendant la gestation, l'effet anti-inflammatoire d'une substance produite par le placenta et ou par l'utérus (231) (545). Ces oestrogènes provoquent une hypertrophie de la surrénale chez le rat, ce qui expliquerait leur action anti-oedémateuse. Ils ont une action involutrice sur le thymus et les autres tissus lymphoïdes et également sur la réactivité immunitaire, ce qui expliquerait qu'ils puissent inhiber l'arthrite expérimentale (205) (500).

3.4. - Rôle des hormones pancréatiques

Le pancréas joue un rôle non négligeable dans la défense de l'organisme contre l'inflammation. Il secrète,en particulier, deux hormones actives sur le mécanisme inflammatoire: l'insuline et le glucagon.

3.4.1. - Le Glucagon, hormone hyperglycémiante, est antiphlogistique, par son action sur la médullo-surrénale, en favorisant la production des catécholamines (323) (324°). Cependant, il ne modifie pas le développement granulomateux du tissu conjonctif.

3.4.2. - L'insuline: On a remarqué que l'hyperglycémie réduit, l'hypoglycémie augmente les phénomènes allergiques et inflammatoires, que l'hyperglycémie inhibe et l'hypoglycémie potentialise la réaction antigène-anticorps (290).

En outre, dans les diabètes expérimentaux provoqués par des doses suffisantes d'alloxan ou d'hormones

.../...

somatotropes, ou bien encore par administration de hautes doses de glucose, l'absence de réaction anaphylactoïde (329), la réduction des lésions et la distribution différente des foyers inflammatoires provoqués par l'injection d'adjuvant (290), l'inhibition partielle de la formation de tissu granulomateux et du développement de réactions inflammatoires (344) (513) sont liées au défaut d'insuline.

Cette hormone, par son action sur le métabolisme des glucides, intervient dans le développement cellulaire (513). Elle agit également sur la perméabilité de la membrane cellulaire en l'augmentant, et favorise ainsi le développement de l'hypersensibilité de l'animal en permettant un libre échange des maté(riaux inflammatoires entre le sang et les tissus (16) (323).

4 - Substances agissant sur l'inflammation

Introduction

De nombreuses substances administrées à des organismes vivants, porteurs de lésions inflammatoires, favorisent ou inhibent les réactions de défense tissulaire, soit en exacerbant des mécanismes généraux préexistant, soit en agissant localement sur les tissus défaillants. Le mécanisme d'action de la plupart d'entre elles est mal connu ou inconnu.

L'action de ces substances dépend de nombreux facteurs :

.../...

- Cette action dépend de la nature de la substance et de la quantité utilisée, du mode et du rythme d'administration, l'activité d'un produit pouvant être diamétralement opposée suivant le rythme adopté. Du salicylate de sodium, injecté en une seule dose, accroît les lésions hémorragiques de l'huile de croton alors que la même quantité fractionnée l'inhibe (57).

- Cette action dépend également des réactions individuelles et de l'état physiologique de l'organisme qui le reçoit. En effet, le métabolisme des drogues administrées, les réponses tissulaires à ces drogues varient d'un sujet à l'autre et la différence va être grande d'une espèce à l'autre et naturellement de l'animal à l'homme. Il a été établi que, par exemple, l'indométhacine et l'aspirine, deux drogues anti-inflammatoires, sont connues pour être métabolisées différemment chez le rat et chez l'homme (600). Comme autre exemple, on peut mentionner qu'un rat adrénoprive ne réagit pas de la même manière qu'un rat intact; il est beaucoup plus sensible à des doses faibles de médicament (495).

- L'action des substances anti-inflammatoires va dépendre également de la lésion et de son ancienneté. Beaucoup de drogues enrayent l'oedème aigu. L'oedème fibreux, les lésions articulaires ne peuvent être arrêtées que par certaines drogues et quelques lésions inflammatoires sont irrécupérables. La phénylbutazone, à dose non toxique, n'a aucune action sur l'oedème de la patte du rat à l'ovalbumine ou au formol, mais inhibe l'oedème au kaolin (133).

...../...

De tous ces facteurs vont dépendre, pour chaque drogue, le choix de la technique expérimentale et de l'animal, ainsi que, la façon d'extrapoler de l'animal à l'homme.

4.1. - Substances favorisant l'inflammation.

Certains produits chimiques, tout en ayant le pouvoir de l'inhiber et sans eux-mêmes la provoquer, favorisent l'inflammation en augmentant les réactions des tissus au stimulus irritant. C'est ainsi que les iodures, (537) les fluorures (538), souvent utilisés en art dentaire, les sels de nickel aggravent l'acné, les néphrites et les kératites interstitielles ainsi que toute inflammation aiguë. Expérimentalement, ces corps chimiques exagèrent la phase cellulaire précoce de l'inflammation produite chez l'animal et provoquent une dégranulation des mastocytes, ainsi qu'une diminution de leur nombre dans différents tissus (537) (539). Les sympathomimétiques, tels que la Nor-adrénaline et la privine, renforcent l'oedème lorsqu'ils sont administrés en application locale (232). Des hormones hypophysaires et surrénaliennes, la S.T.H. et la D.O.C.A., neutralisent les effets d'autres hormones libérées par l'hypophyse et les cortico-surrénales (277). Des extraits thyroïdiens et la thyroxine administrés en prétraitement, inhibent l'action anti-inflammatoire de la phénylbutazone sur l'oedème au formol.(533)

D'autres substances à action anti-inflammatoire peuvent acquérir, dans certaines circonstances, une activité pro-inflammatoire. Le salicylate de sodium aggrave nettement les lésions hémorragiques par son

.../...

action sanguine lorsqu'il est administré à dose élevées (57). L'aspirine, la phénylbutazone, l'indométhacine, l'acide méfénamique (209), la cortisone (525) peuvent activer le processus inflammtoire, favoriser l'ulcère peptique, le développement de l'activité tuberculeuse pulmonaire et certaines inflammations de type Schwartzman (212) (213) en interférant avec un mécanisme de détoxication ou de fixation de toxines par l'organisme.

Ces propriétés irritantes et inflammatoires sont quelquefois utilisées pour provoquer une réaction favorable des tissus lésés. C'est ainsi que des produits tels que le Benzylidène acétone entrent dans la composition de certains baumes antirhumatismaux (492)

4.2. - Substances inhibant l'Inflammation

4.2.1. - Substances inhibitrices de l'oedème sans propriétés anti-inflammatoires.

Beaucoup de substances peuvent provoquer une réaction antagoniste évidente sur le développement de l' oedème expérimental sans être pour autant considérées comme antiphlogistiques, et l'inhibition observée est quelquefois plus forte que celle exercée par des anti-inflammatoires expérimentés simultanément.

Certaines de ces substances inhibent l'inflammation en agissant au niveau .uro-vasculaire tout en exerçant leur propre action pharmacologique spécifique (74). Ainsi, des spasmolytiques (74) (papavérine),

.../...

butyl bromurehyoscine), des dépresseurs du système nerveux central (74) (alcools,uréthane, hexobarbital) des neuroplégiques (74) (546) (Chlorpromazine, méprobamate, réserpine), des anticonvulsivants (74) (546) (phénytoïne , phénobarbital, primidone), des narcotiques analgésiques (74) (592) (morphine) - ceux-ci sans effet sur l'oedème au dextran (546) - des anesthésiques locaux (procaïne), des anesthésiques généraux (169) (éthyluréthane), des antimalariques (74) (quinine, chloroquine) des hypotenseurs périphériques (74) (diazonide) et d'autres substances comme l'acide ascorbique (74), qui n'a pas d'action sur l'oedème à la sérotonine (576), l'acriflavine (74), la cystéine (74) reconnue pour être inhibitrice des enzymes détruisant les kinines plasmatiques (483), la cystéamine (74) (96) (111), la succinycholine (74), le sulfate de sodium (74), inhibent aussi bien la réaction inflammatoire locale aiguë que la formation du granulome lorsque l'inflammation devient chronique.

D'autres substances elles-mêmes irritantes (74) (210) telles que l'huile de croton, la formaline, le kaolin, la carragénine ou la térébenthine (136), la formaldéhyde (284), employées pour provoquer l'inflammation, l'inhibent lorsqu'elles sont administrées à un organisme porteur d'un foyer inflammatoire. Ce matériel irritant produirait localement, au lieu de l'injection, une substance anti-inflammatoire qui serait absorbée par le système circulatoire et qui, véhiculée par le sang, pourrait ensuite agir sur d'autres parties du corps pour réduire un foyer inflammatoire.(461) Cette substance anti-phlogistique a été retrouvée dans les exsudats inflammatoires collectés dans les poches granulomateuses, les éponges implantées sous la peau de rat

.../...

et de cobaye ou dans le sérum de ces mêmes vaisseaux et de malades atteints de rhumatismes. Injectés à des animaux ayant des lésions inflammatoires, ces exsudats enrayent le processus.

L'acide acétique, les solutions hypertoniques inhibent le développement de l'inflammation locale lorsqu'ils sont administrés par voie intra-péritonéale et, à une moins grande échelle, par voie orale (284). Cet effet est probablement lié à l'extravasion de liquides et de protéines dans le péritoine et la cavité gastro-intestinale.

4.2.2. - Substances agissant sur les mécanismes de l'inflammation.

4.2.2.1. - Action sur la perméabilité des petits vaisseaux

Certains composés peuvent stabiliser les parois des petits vaisseaux et prévenir uniquement l'augmentation de la perméabilité, phénomène précoce de l'inflammation, sans agir sur les autres phénomènes plus tardifs (107).

La prométhazine, (240), l'aescine (228) et l'extrait de marron d'Inde ont un pouvoir anti-oedémateux puissant. Des sympatholytiques,des para sympatholytiques (232), le 4.560 R.P., entre autres, ont une action nette sur l'oedème de la réaction inflammatoire aiguë, mais ont peu d'effets sur la formation du tissu de granulation.

.../...

D'autres substances à action plus complexe, les dialkylamine alkylurées, dérivées des benzypheny-lamines (115), la série de 1,2 diphényl, 3,5 diceto-pyrazolidine (430) (431) (432), l'higroton (158) l'acide acétyl salicylique, la salicylate de sodium (3) (57) (546), en injections répétées, le nicotate d'éthyle (60) le nicotate d'kexyle (492), l'acide glycuronique et ses dérivés (480) ont un effet protecteur sur la paroi des veinules et des capillaires. La benzydamine (331) a la même activité lorsqu'elle est appliquée localement et la caféine lorsqu'elle est administrée oralement(350)

La phénylbutazone, qui peut être administrée par voie percutanée (57) (345), l'indométhacine, l'acide méfénamique (595) (596) flufénamique, les dérivés de l'acide acrylique (117),l'acide orthothymotique et certains de ses homologue(353) les catécholamines (258) (336) (528) agissent eux aussi directement au niveau des petits vaisseaux.

Il faut également ajouter à ces substances des produits qui inhibent la formation de la fibrine (58) (601)

4.2.22 - Action sur les médiateurs de l'inflammation.

L'effet anti-inflammatoire peut-être obtenu inhibant la dégranulation des mastocytes (606), ou encore en antagonisant les substances libérées au cours de 'linflammation et qui agissent comme médiatrices.

4.2.2.2.1. - Les substances qui antagonisent l'action de l'histamine, mépyramine (115), promethazine, pyrathiazine, tripelenamine, diphenhydramine et chlorphénamine, entre autres médicaments (246) (241) (162) (483) (594), inhibent les oedèmes anaphylactiques et

/...

anaphylactoïdes d'autant mieux qu'ils sont injectés directement dans le foyer inflammatoire (232), mais n'ont aucun effet sur les réactions tissulaires chroniques (205).

Les glucocorticoïdes modèrent les effets de l'histamine sur la microcirculation (483). La dibénamine et quelques autres β - haloamines (484) à action sympatholytique sont aussi des anti-histaminiques et agissent sur l'inflammation en contractant les sphincters pré-capillaires. Ils n'ont aucune action sur l'oedème au dextran (545).

4.2.2.2.2. - Les antisérotoniniques, la cyproheptadine, la méthodilazine (205), la diéthylamide de l'acide bromolysergique (115), l'acide acétyl salicylique, l'acide lysergique (245) (577) l'amide méthysergide (83), le benzpipérylon (83) sont actifs sur certains oedèmes à l'ovalbumine et à la sérotonine (597) mais sont inactifs sur la réaction à la carragénine.

4.2.2.2.3. - Les anti-hyaluronidasiques sont utilisés également (75): l'héparine, qui inhibe le pouvoir diffusant de ce médiateur et les effets vasculaires de la sérotonine par inhibition de la formation des caillots (312), est douée d'une puissante activité anti-inflammatoire et anti-exsudative (447).

4.2.2.2.4. - Les antagonistes des catécholamines tels que le dibozane, l'ergotamine, sont utilisés en tant qu'anti-inflammatoire. En effet, si les

.../...

catécholamines, et plus spécialement l'adrénaline, sont considérées par certains auteurs comme ayant des propriétés anti-inflammatoires (600), ces substances sont reconnues par d'autres comme étant des agents de l'inflammation, activateurs de l'histamine décarboxylase (483) et libérateurs de bradykinine (465) d'où l'utilisation d'antagonistes de l'adrénaline comme anti-inflammatoires

4.2.2.2.5. - Des substances activant la M A O enzyme qui dégrade la sérotonine, peuvent être utilisées pour réduire l'inflammation. Ainsi la nialamide, le para amino benzoate de potassium (83) peuvent être utilisés comme anti-inflammatoires.

Des inhibiteurs de la M A O, enzymes métabolisant l'adrénaline et les catécholamines, sont utilisés comme drogues anti-dépressives à effets anti-inflammatoires, potentialisant l'action des catécholamines (50) (546) (590).

4.2.2.2.6. - Des produits inhibiteurs des kinines tels que la phénylbutazone (207), la cyproheptadine (505) (594), le cortisol (53) et la chymotrypsine (483) (558), enzyme à pouvoir destructeur sur la bradykinine (245), ou des produits inhibiteurs de la slow-reacting substance, tels que l'indoxole (207) et l'hexadiméthrine bromide (291), sont des anti-inflammatoires très puissants qui sont actifs sur l'oedème à la carragénine, aux adjuvants, sur la formation de tissu granulomateux, mais n'ont aucun effet sur l'oedème à l'ovalbumine et la réaction anaphylactique.

.../...

4.2.2.3. - Action d'enzymes et d'antagonistes d'enzymes sur l'inflammation.

4.2.2.3.1. - Propriétés anti-inflammatoires des enzymes.

Des substances enzymatiques telles que l'optidase, la catalase, le péroxydase tissulaire, l'α amylase et la protéase bactérienne (19) (307) (387) (413) (427) (571), ont des propriétés anti-inflammatoires qui sont dues à leur intervention dans le métabolisme intermédiaire: elles protègent l'organisme contre l'accumulation de H^2O^2 libre, stimulent les réactions d'oxydation et par conséquent la libération d'énergie qui s'accumule dans l'A.T.P.

Des enzymes protéolytiques comme la trypsine, la chymotrypsine, l'alpha chymotrypsine sont utilisées avec succès dans certaines maladies inflammatoires. L'action de ces enzymes serait dûe à leurs propriétés anticoagulantes, à leur pouvoir d'activer le plasminogène, à leur action dépolymérisante sur la fibrine, ou bien elles favoriseraient la production d'anti-enzymes, inhibant ensuite la trypsine physiologique dans les foyers inflammatoires (61) (558)

4.2.2.3.2. - Propriétés anti-inflammatoires des antagonistes des enzymes.

- Des substances freinent l'activité de certaines enzymes, jouant un rôle important dans le déroulement du processus inflammatoire.

.../...

Ce sont, par exemple, la phénylbutazone et le salicylate de sodium, l'acide acétyl-salicylique (3) (305) (487) qui agissent dans ce sens, aussi bien in vivo qu'in vitro, sur la L-glucosamine-D-fructose 6-phosphate transférase que l'on trouve dans les tissus enflammés et dans le foie. Ces médicaments en découplant phosphorylation et oxydation dans le processus métabolique, inhibent la formation des hexosamines (246) (487). On a d'ailleurs pu établir une corrélation entre l'action clinique de ces drogues et leur action inhibitrice sur la synthèse de cet enzyme.

- D'autres substances, toxiques pour les systèmes enzymatiques, interfèrent avec les enzymes de l'inflammation et, de cette façon, l'inhibent.

L'arsenic est ainsi employé avec succès dans le traitement de maladies inflammatoires dermatologiques. Son emploi est cependant contre-indiqué dans l'infection (539) (540). De même l'iodo-acétate (246) et les fluorures (215), à doses non toxiques, inhibent fortement la glycolyse et, parallèlement, la formation du granulome dans la réaction inflammatoire. La chloroquine (542) interfère avec les enzymes de l'inflammation en agissant sur la pyridoxine, coenzyme essentiel à un système enzymatique qui inactive les médiateurs de l'inflammation. Il faut ajouter)à ces antagonistes des enzymes, les sels d'or très souvent utilisés dans les maladies du tissu conjonctif (256) (300) et dont l'action anti-inflammatoire serait due à l'inhibition des enzymes lysozymiques *

EBE (K), KUKUSHIMA (J) - J.MED SC.1968
- 45

4.2.2.4. - Inhibiteurs de la migration leucocytaire et antagonistes des réactions immunitaires.

Les produits limitant la migration des leucocytes et diminuant leur activité phagocytaire ou antagonisant les réactions immunitaires peuvent inhiber une partie importante du mécanisme inflammatoire (252) De même, les substances qui atrophient le tissu lymphoïde (197) et inhibent la synthèse des protéines, bloquant du même coup l'émigration lymphocytaire dans les endroits enflammés, vont permettre de lutter efficacement contre l'inflammation (205) (537).

De fait, de nombreuses substances anti-inflammatoires ont des propriétés anti-immunitaires (470).

- Les stéroïdes inhibent la formation d'anticorps: la prédnisolone, la prédisone, la cortisone de l'hydocortisone suppriment non seulement l'irritation précoce et l'oedème à l'endroit du dépôt de l'adjuvant, mais encore la réaction secondaire de l'arthrite à adjuvant (68). Ces produits empêchent la formation du granulome de la poche de Sélye et de l'exsudat inflammatoire (47) (580). De même, l'acide glycirrhétique, inhibiteur de la réaction immunologique de l'organisme, a un fort pouvoir anti-inflammatoire (168).

- Les immunosuppresseurs tels que le méthotrexate, la 6-mercapto-purine (52),l'hydroxylurée, la moutarde tryptophane, la cyclophosphamide, de même que l'irradiation du corps de l'animal, inhibent eux aussi rapidement l'inflammation aiguë et altère le développement

.../...

de l'hypersensibilité retardée (178) (179) (252); ils ont un effet dépresseur sur la formation des anticorps lorsque ceux-ci sont secrétés d'une façon aiguë par une lignée cellulaire en croissance rapide (71), de plus, ils suppriment la phase mononucléaire de la réponse locale inflammatoire. Les neutrophiles, moins sensibles aux agents antimétaboliques, se trouvent nombreux sur les lieux de l'inflammation mais ils seraient incapables de synthétiser les facteurs protéiques nécessaires pour attirer les mononucléaires

En plus de leur action perturbatrice sur les mécanismes immunitaires, ces médicaments suppriment l'organisation inflammatoire du tissu conjonctif; les capillaires se forment mal, ainsi que les fibres de collagène, et le nombre de corps étrangers trouvés habituellement dans les cellules géantes du granulome diminuent (52).

- Des médicaments tels que l'indométhacine, bien qu'agissant suivant des mécanismes très différents des stéroïdes et des anti-mitotiques, ont des propriétés immunosuppressives très nettes. (163)

L'indométhacine agit aussi bien sur l'oedème aigu que sur la réaction granulomateuse retardée chronique. Son action est complète même sur des animaux surrénalectomisés. Cette substance provoque des réactions secondaires non négligeables (43) (104) (163).

- Il faut signaler qu'à côté de l'emploi des médicaments antagonisant les réactions immunitaires il est possible de protéger de l'inflammation à hypersensibilité retardée par blocage, contre-réaction ou

.../...

inhibition de la réactivité augmentée des tissus (603°. Pour l'arthrite à adjuvant de Freund, cette protection sera obtenue par injection de lipopolysaccharides de bactéries Gram négatif et Gram positif dans l'adjuvant incomplet.

4.2.2.5. - Inhibiteurs des constituants du tissu néoformé .

De nombreux médicaments utilisés comme anti-inflammatoires ont la propriété d'agir sur la formation des différents constituants du tissu granulomateux. Ils inhibent en particulier la formation du collagène en réduisant le taux des hexosamines et de l'acide sialique ainsi que la synthèse des mucopolysaccharides. Ces médicaments empêchent par conséquent le granulome de se former.

De plus, par leur action inhibitrice sur la formation des mucopolysaccharides acides de la substance fondamentale, ces médicaments agissent sur la perméabilité des capillaires et, par conséquent, sur la résorption des oedèmes (337) (524).

Parmi ces médicaments, on trouve: la phénylbutazone (51), l'acide flufénamique (51) (596), le salicylate de sodium (28) ainsi que la naphtypramide (105). La chlorpromazine et le phénergan (147) modifient les mucopolysaccharides et permettent, lorsqu'ils sont associés à des substances anti-inflammatoires comme l'irgapyrine, d'agir plus efficacement sur l'inflammation. L'iodure de potassium empêche la formation

.../...

de la poche granulomateuse à cause de son effet anti fibreux (376). La caféine agit également en inhibiteur sur la formation du tissu d'inflammation si il n'y a pas eu prétraitement à long terme. Dans le cas contraire, elle augmente le processus inflammatoire (349)

4.2.2.6. - Drogues agissant sur la composition du sang et sur le taux des protéines plasmatiques dans l'inflammation de type retardé.

Les diurétiques, qui favorisent l'élimination de l'eau et des ions Na et Cl, sont utilisés couramment dans les traitements des oedèmes d'origine circulatoire, hépatique ou rénale. L'effet anti-oedaméteux peut n'être pas lié uniquement à l'action diurétique de ces médicaments mais à leurs propriétés inhibitrices sur certains enzymes des tissus (139) (173). De plus, quelques uns de ces médicaments tels que le furosémide conservent leur action anti-oedémateuse sur des rats surrénalectomisés (173).

D'autres substances, utilisées comme anti-inflammatoires, agissent sur le taux des protéines. La phénylbutazone, l'acide acétyl-salycilique, l'acide flufénamique, l'indométhacine et l'acétate d'hydrocortisone (205) provoquent une diminution du taux des "unités inflammatoires" du plasma liées au taux de la fibrine plasmatique, elle-même liée à la réaction inflammatoire (601). Les substances, que nous venons de citer, dépriment le taux élevé des α_2 globulines sans toutefois que celui-ci redevienne normal; elles n'ont, par contre, aucune action sur le

.../...

taux déprimé des γ globulines. L'acétate d'hydrocortisone est la seule drogue qui déprime le taux élevé des α 1 globulines et des β globulines trouvé dans certaines maladies inflammatoires.

4.2.2.7. - Substances agissant par l'intermédiaire du mécanisme hormonal.

Ces substances agissent sur l'inflammation en provoquant la libération d'hormones hypophysaires et en particulier d'A C T H (197), ou bien elles agissent directement sur les surrénales, favorisant la libération des glucocorticoïdes ou des catécholamines.

Parmi ces substances, il faut citer d'abord l'A.C.T.H. (108), le synacthène, A.C.T.H. synthétique (394). L'activité anti-phlogistique de la 2-alloxy-3-méthyl benzamide ou A.M.B. (438) est due à la stimulation des cortico-surrénales par activation de l'anté-hypophyse. Il faut citer ensuite des substances telles que le salicylate de sodium et l'acide acétyl-salicylique susceptibles, également, d'élever le taux de gluco-corticoïdes.

Le glucagon semble agir sur la médullo-surrénale et non sur la cortico-surrénale. Une amélioration notoire de l'état de patients souffrant de polyarthrite chronique évolutive a été notée (324).

.../...

D E U X I E M E P A R T I E

TRAVAUX PERSONNELS

ETUDE D'UNE METHODE EXPERIMENTALE: l'OEDEME de la PATTE DU RAT. EFFET ANTI-PHLOGOGENE DE DIFFERENTES SUBSTANCES SUR LE DEVELOPPEMENT DE CETTE INFLAMMATION .

C H A P I T R E P R E M I E R

TECHNIQUES D' ETUDES

Cette étude de l'inflammation a été faite essentiellement sur des rats blancs de race Sherman. Ceux-ci, en effet, présentent l'avantage de résister relativement bien aux infections des voies respiratoires et de l'oreille moyenne et d'être facilement manipulables en raison de leur caractère peu farouche.

Les animaux utilisés proviennent du même élevage et sont nourris, dès leur sevrage, avec des aliments équilibrés provenant des établissements U.A.R. *. Ils sont gardés en stabulation préalable, une semaine au moins, dans l'animalerie du laboratoire avant d'être traités. Ils sont alors pesés, marqués et répartis par groupes de 8 à 12 individus mâles ou femelles, la veille de leur emploi, afin de diminuer ou d'éviter les perturbations consécutives à un changement de cage et de compagnons le jour de l'expérimentation.

La réaction inflammatoire utilisée au cours de notre expérimentation a été provoquée de deux façons: par injection de produits phlogogènes dans la plante de la patte postérieure de l'animal d'une part, et par induction de poches granulomateuses selon la technique de Selye (497), avec quelques petites modifications, d'autre part.

* Composant des aliments équilibrés: 1°) Biscotte, maïs, orge blé, graisse, mélasse - 2°) Arachides, soya, coprah, levure, poisson, sang, lait - 3°) Composés minéraux - 4°) Vitamines A D3 BI B2 B6 BI2

Nous avons choisi d'étudier l'influence de différents facteurs sur l'inflammation aiguë provoquée par injection de substances irritantes dans les tissus de la région plantaire de la patte du rat, car l'évaluation du développement de l'oedème de cette région est en effet relativement facile et permet des déterminaisons en série avec une précision et une rapidité très suffisantes.

1 - Description des méthodes

1.1. - Réaction inflammatoire de la patte du rat.

L'injection de la substance irritante se fait dans l'aponévrose plantaire de la patte postérieure gauche, après désinfection de la peau à l'alcool, avec des aiguilles de 10mm-6/10ème mm. Les substances très fluides doivent être introduites très profondément pour éviter leur rejet vers l'extérieur.

Les variations du volume de la patte résultant du développement de l'oedème inflammatoire, sont estimées à l'aide du pléthysmomètre de Giono et Chevillard (385), à la température du laboratoire, soit 20° - 22° C. Cet appareil est assez sensible et de manipulation simple, permettant la mesure rapide du volume de la patte d'un grand nombre d'animaux. (fig. 1).

Pléthysmomètre de Giono et Chevillard (385) - Cet appareil est constitué par une cuve cylindrique C en verre (diamètre 15mm, hauteur 70mm) terminée à sa partie

.../...

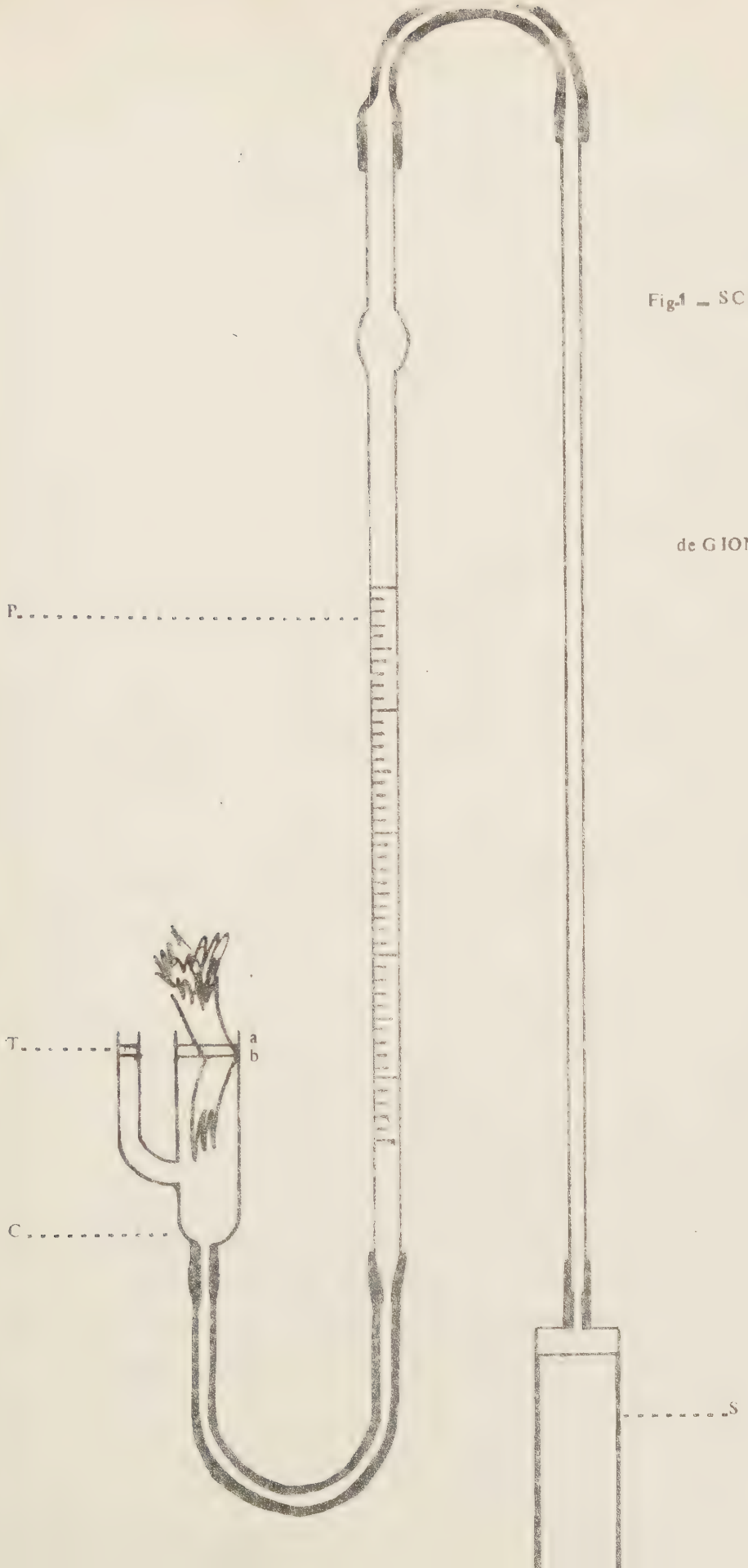

Fig. 1 – SCHEMA DU

PLETHYSMOMETRE

de GIONO et CHEVILLARD –

inférieure par un ajûtage et munie d'un tube latéral recourbé T.C et T portent 2 repères b et a. La cuve est reliée par un tube en matière plastique à l'extrémité inférieure d'une pipette P (pipette de 5 ml au 1/10) dont l'extrémité supérieure est en communication avec une seringue S de 5 ml de capacité. De l'eau est placée dans l'appareil de façon à ce qu'elle affleure le repère a. On note le niveau correspondant en P, soit x la graduation lue. Puis on abaisse le niveau en tirant sur le piston de S. On plonge la patte dans C de façon que l'articulation tibio-tarsienne coïncide avec le repère b. On ajuste alors le niveau en T de façon à ce qu'il affleure le repère a. et on lit la graduation x en P correspondant au nouveau niveau. La différence x' - x donne le volume de la patte".

La seringue est enduite intérieurement d'une légère couche d'huile de vaseline afin de la rendre plus étanche.

Une trace de teepol est ajoutée à l'eau de la cuve ce qui améliore la mouillabilité du verre. Avant chaque mesure, la patte du rat est trempée dans de l'eau contenant également une goutte de teepol. Cette opération a pour but d'empêcher la formation de bulles d'air au contact des poils et de favoriser ainsi le glissement de l'eau le long du membre, d'enlever les petits débris adhérant à la patte et risquant, à la longue, d'obstruer l'appareil, et, afin d'éviter une trop grande perte de liquide à chaque mesure de volume.

.../...

Toutefois il est nécessaire d'opérer un réajustement de la quantité de liquide toutes les 4 ou 5 mesures.

Il est important, pour obtenir des résultats valables, que l'eau soit toujours au même niveau et la patte placée de la même façon. Il faut également que la température de l'eau de la cuve soit constante d'une expérience à l'autre, de même que la température ambiante, ces facteurs ayant une grande importance sur le développement de l'oedème (11).

1.2. - Formation de granulomes inflammatoires

Ces granulomes sont constitués de telle façon qu'ils forment une poche dans laquelle s'accumule un exsudat inflammatoire. Celui-ci, après recueil par ponction, a été utilisé secondairement comme substance phlogogène en injection dans la région tibio tarsienne de la patte postérieure du rat.

25 ml d'air stérile, prélevés au voisinage d'un d'un bec Bunzen, sont introduits au niveau du tiers supérieur du dos de rat, sous la peau au préalable rasée à la tondeuse électrique et désinfectée à l'alcool à 95°. Nous avons remarqué que le granulome se développe mieux dans la région interscapulaire de l'animal que dans une région plus dorsale, sans doute parce que la peau, à la base du cou, est plus lâche et moins sollicitée par les mouvements du rat.

La substance phlogogène est introduite, immédiatement après la formation de la poche d'air, par l'aiguille utilisée pour la mise en place du gaz.

.../...

Le trou laissé par cette aiguille est fermé par pincement des tissus pendant quelques secondes pour éviter la fuite de l'air et du liquide. Le pincement des tissus est mis à profit pour répartir l'irritant dans la poche par déplacement de la peau en lents mouvements circulaires.

Les produits irritants, choisis pour provoquer comparativement la formation du granulome, sont, la Carragénine et l'adjuvant de Freund.

- La Carragénine est utilisée en solution aqueuse (128) (2g. de Viscarine pour 100 ml d'eau formolée * à 2p.1000, préparée au moins 24 heures avant emploi. Cette substance est peu nécrosante et très favorable à la prolifération des tissus.

- L'adjuvant complet de Freund, est, rappelons-le, constitué par une suspension de bacilles tuberculeux tués dans de l'huile de vaseline avec une trace de mouillant. Cette substance complexe, injectée dans la patte ou la queue du rat, est à l'origine de réactions tissulaires généralisées, retardées, à caractère immunologique, comparables aux maladies spontanées du collagène. A cause des réactions qu'il suscite, l'adjuvant de Freund nous est apparu comme une substance de choix pour obtenir la formation d'un granulome et d'un exsudat inflammatoires. Mieux individualisé et de consistance plus ferme que le granulome qui se développe au contact de la carragénine, le granulome à adjuvant est de forme ovoïde et volumineux. Sa coque s'épaissit

---

eau formolée à 2p.1000 est obtenue à partir du soluté officinal formaldehyde à 30p.100 en poids (ou formol).

progressivement et dès le 8ème jour, elle est assez résistante pour être facilement détachée, sans se rompre, de l'aponévrose musculaire et de la peau, l'animal étant anesthésié. Cette coque est remplie d'un exsudat dont le volume est maximum le 9ème jour et peut atteindre alors 7 ml. Cet exsudat est plus facilement ponctionnable que le liquide trouvé dans le granulome qui se forme au contact de la carragénine, la paroi de la poche formée en présence d'adjuvant de Freund étant beaucoup moins spongieuse. A partir du 11ème jour, l'exsudat épaissit, devient grumeleux et très souvent hémorragique. Vers le 14ème jour, la taille du granulome diminue progressivement. La coque augmente d'épaisseur au détriment de la poche qui régresse et se remplit d'une masse caséeuse. La peau qui la recouvre se nécrose quelquefois et laisse s'échapper le liquide. Le 20ème jour, le granulome n'est plus sensible au toucher que sous la forme d'un nodule mobile. L'exsudat, qui a complètement disparu, est remplacé par du tissu fibreux.

2 - MATERIEL IRRITANT

La réaction inflammatoire a été obtenue dans un premier temps pas l'injection de substances phlogogènes diverses, étudiées parallèlement: le dextran, l'histamine en solution, la carragénine en solution, l'adjuvant de Freund complet, des exsudats inflammatoires prélevés dans des poches granulomateuses et, comparativement, du sérum de rat.

.../...

En un deuxième temps, deux des irritants ont été principalement choisis comme substances phlogogènes et ont été étudiés parallèlement lors de l'étude de différents facteurs agissant sur l'inflammation. Ce sont:

- Une solution aqueuse formolée de carragénine constituée par 2 grammes de Viscarine dans 100 ml d'eau formolée à 2p.1000, très visqueuse et de bonne conservation.

- Du liquide d'exsudat prélevé dans des poches granulomateuses vieilles de 9 jours, obtenues au contact d'adjuvant de Freund. Cet exsudat inflammatoire se présente sous l'aspect d'un liquide trouble, même après centrifugation à 3000 tours/minute, de couleur jaune clair, non hémorragique. Laissé au repos pendant 5 minutes après la ponction, il se forme, à sa surface, une masse surnageante composée par de la fibrine, des débris cellulaires, des éléments blancs et des goutelettes huileuses d'adjuvant. Le liquide destiné à être injecté est prélevé sous ces éléments et agité vigoureusement avant l'emploi, afin d'éviter une répartition inégale des composants qui s'y trouvent en suspension. Chaque injection est ainsi homogène. Il faut signaler que ce liquide inflammatoire obtenu à partir d'exsudat, qui s'est formé sous l'action de l'adjuvant, est plus riche en protéines que celui obtenu à partir de l'exsudat qui s'est rassemblé sous l'action de la carragénine. Le premier contient de 46 à 56 grammes par litre de protéines totales dosées par la méthode de Folin et Ciacalteau. Le second en contient

.../...

moins de 40 grammes par litre. Il nous a paru intéressant d'utiliser ce produit pour provoquer l'oedème de la patte du rat, non seulement à cause de son origine inflammatoire, mais encore à cause de sa formation au contact d'une substance telle que l'adjuvant de Freund. L'adjuvant de Freund, rappelons-le, étant la cause de réactions spécifiques d'hypersensibilité retardée de la part de l'organisme du rat.

Remarque: L'exsudat, obtenu à partir de poches granulomateuses formées au contact de diverses substances inflammatoires, est considéré à la fois comme un produit à propriétésphlogogènes et comme un produit à propriétés anti-phlogogènes. Les propriétés phlogogènes (277) (367) sont dues à la présence de facteurs protéiques, en particulier des globulines, et des substances, capables de provoquer le développement des leucocytes et d'augmenter la perméabilité des capillaires, telles que l'histamine, la leucotaxine, la nécrosine, la 5-hydroxy-tryptamine (452) (481). Les propriétés anti-phlogogènes seraient dues à une substance particulière de nature protéinique se trouvant dans une des fractions de l'exsudat (136° (137) (452).

Différents facteurs étudiés sur l'oedème de la patte provoqué par la carragénine et l'exsudat.

Nous avons étudié l'évolution de l'oedème en faisant des mesures toutes les 5 minutes, aussitôt après l'injection de substances irritantes. Nous

.../...

avons vérifié que la température du liquide de la cuve du phléthysmomètre, la race, l'âge et le sexe de l'animal pouvaient agir sur la réaction inflammatoire des tissus. Nous avons également étudié l'effet de la surrénalectomie, du stress à l'insuline et de différents médicaments: des anti-inflammatoires, des anti-histaminiques, des diurétiques, des anti-mitotiques, des sympatholytiques α et β , des sympathicomimétiques α et β , des libérateurs de catécholamines.

3 - Evaluation de l'augmentation du volume de la patte

Pour pouvoir comparer les augmentations du volume des pattes de plusieurs groupes de rats entre elles, nous avons mesuré, à l'aide du pléthysmomètre, les volumes des pattes avant tout traitement et nous les avons retranché des valeurs obtenues après traitement pour établir les pourcentages individuels d'oedème et effectuer le calcul des moyennes, puis le calcul de l'écart réduit la probabilité choisie étant de 5 p. 100 (P = 0.05). Ce calcul permet de savoir si la différence enregistrée entre les différents groupes est statistiquement significative.

Dans chaque expérience, les premières mesures ont été effectuées une demi-heure après l'injection de la substance phlogogène. Les mesures suivantes ont été faites à des intervalles de temps de 30 minutes ou multiples de 30 minutes.

.../...

CHAPITRE DEUXIEME

VERIFICATION DE LA FIDELITE DE LA METHODE EMPLOYEE POUR LA MESURE DU VOLUME DE LA PATTE ET ETUDE, A L'AIDE DE CETTE METHODE, de L'INFLAMMATION PROVOQUEE PAR L'INJECTION DE DIVERS PRODUITS PHLOGOGENES.

1 - Vérification de la fidélité de la méthode employée pour la mesure du volume de la patte

- Processus expérimental

Cette série de mesures de la patte postérieure gauche de l'animal est effectuée sur trois lots de 10 rats chacun, sur une période de 6 heures. Les quatre premières mesures sont faites toutes les 30 minutes Une heure sépare la 4ème de la 5ème mesure et la 5ème de la 6ème mesure. Enfin, une dernière mesure est faite deux heures après la 6ème mesure. Ces intervalles ont été choisis inégaux pour pouvoir déceler, dans les résultats, des différences éventuelles dues aux manipulations de l'animal exigées par l'emploi du Pléthysmomètre. La température du liquide de la cuve de l'appareil de mesure est,comme nous l'avons dit, la même que celle de la pièce, soit 20° à 22°C.

Les animaux de l'un des lots n'ont reçu aucun traitement (témoins absolus). Les animaux du deuxième lot ont subi l'introduction d'une aiguille stérile dans la plante de la patte, comme pour une injection (témoins relatifs). Quant aux animaux du 3ème lot, 0,3 ml d'un soluté salin isotonique au NaCl leur ont été administrés dans les muscles plantaires.

- Résultats

Les valeurs moyennes de pourcentage d'augmentation du volume de pattes se rapportant aux mesures effectuées ont été représentées sur le graphique 2 et transcrites dans le tableau I.

.../...

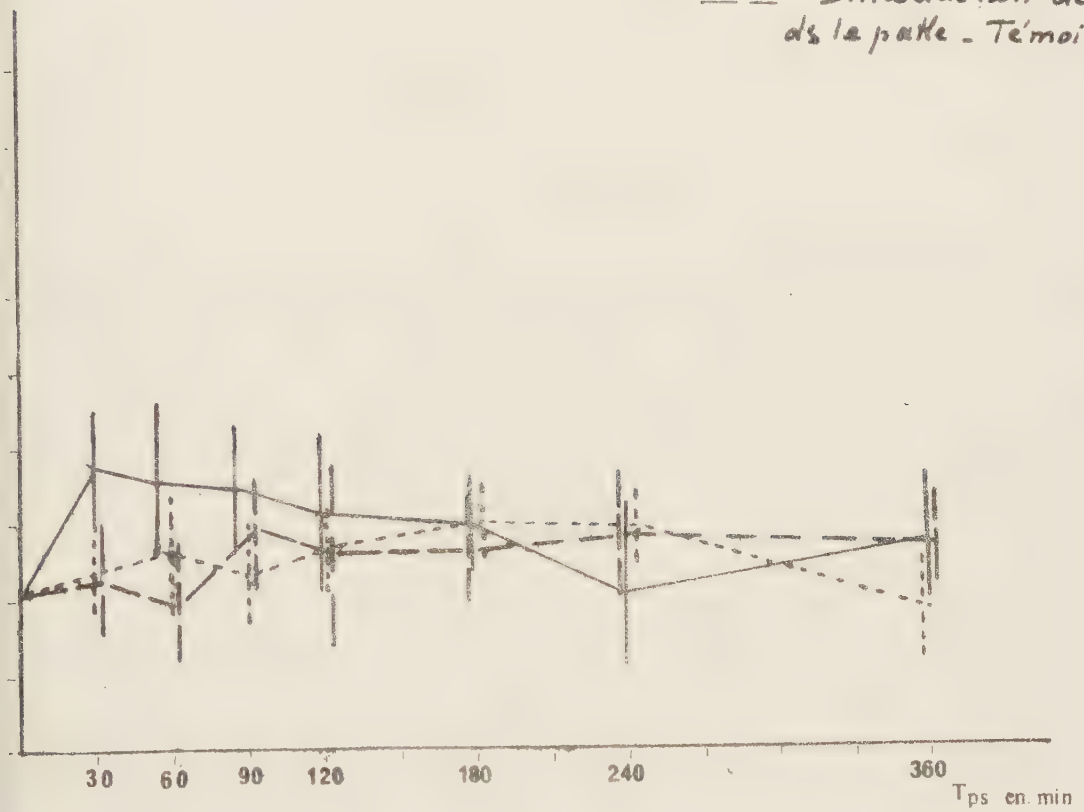

Fig.2 - Verification de la fidélité de la méthode employée pour la mesure du volume de la patte

Les courbes représentent la variation dans le temps des valeurs moyennes de pourcentage d'augmentation du volume des pattes (V.M.P.A.V.P.) .

Les deux courbes représentant, l'une, les valeurs moyennes de pourcentage d'augmentation de volume des pattes (V.M.P.A.V.P.) relatives aux rats n'ayant eu aucun traitement (témoins absolus) et, l'autre, les V.M.P.A.V.P. concernant les rats ayant subi le léger traumatisme consécutif à l'introduction d'une aiguille stérile dans l'aponévrose de la patte mesurée (témoins relatifs), sont peu différentes l'une de l'autre. Ces valeurs varient entre 0 et 10.p.100, les écarts réduits étant au minimum de 3 et au maximum de 12 p. 100, pendant les 6 heures que dure l'observation.

TABLEAU I

Valeurs moyennes de pourcentage d'augmentation de volume de la patte des rats d'après des mesures faites à l'aide du Pléthysmomètre de Giono et Chevillard à la température de 20° C.

Traitements subis par la patte	Volume de liquide injecté	Nombre d'animaux	Valeurs moyennes de Pourcentage d'augmentation de volume (V.M.P.A.V.P.)				
			Temps en minutes				
			30	90	120	240	360
Pas d'injection	0	10	3,1±5	3± 7	5,7±3	9±7	-1,9± 7
Introduction de l'aiguille dans l'aponévrose de la patte	0	10	1,9±7	8,5±7	5,5±12	5,6±8	6,5± 6
Injection de soluté isotonique à 9p.1000	0.3ml	10	16,9 ±7	12,7±9	22±11	1,3±11	7,6 ±8

- Discussion

L'examen de ces deux courbes montre, tout d'abord, que le traumatisme provoqué par l'introduction d'une aiguille stérile dans la patte du rat est sans effet sur l'augmentation de volume de celle-ci et, par conséquent, n'intervient pas dans les augmentations de volume qui pourront être relevées après l'injection des diverses substances phlogogènes. De plus, les deux courbes présentent, l'une et l'autre, des variations en rapport avec les défaillances de fidélité de la méthode. Elles ne sont naturellement pas dues à des changements réels de volumes. Celles-ci en fait, sont de faible importance (de l'ordre de 20p.100 au maximum). Elles demeurent en deça des limites de sensibilité propres à la technique employée et sont tout à fait acceptables. Il faut pourtant remarquer que l'augmentation des valeurs moyennes, faible pendant les 2 premières mesures, croît progressivement pour atteindre un maximum à partir de la 90ème minute. Il est possible que le fait de manipuler et de mouiller la patte du rat, plusieurs fois pendant 6 heures, soit à l'origine de réactions de dilatation suffisamment importantes pour être décelées à l'aide du Pléthysmomètre. Quoiqu'il en soit, il faut tenir compte de ces constatations dans l'interprétation des résultats futurs: des différences inférieures ou égales à 12 p.100 entre les valeurs moyennes de pourcentage d'augmentation de volume de patte de plusieurs séries de rats, correspondant à un même temps de mesure, ne pourront être considérées, 1 heure après le début des mesures, comme étant sûrement l'expression de différences de volume réelles.

.../...

La troisième courbe, se rapportant aux rats ayant reçu 0,3 ml de soluté de MNaCl à 9 p.100, est différente des deux courbes précédentes. Elle présente un maximum de 16,9 ± 7 p.100, 30 minutes après l'injection du soluté salin. Les V.M.P.A.V.P. diminuant ensuite progressivement pour prendre la valeur de 1,3 ± 8 p.100, 4 heures après l'injection. L'injection de 0,3 ml de solution isotonique de NaCl provoque donc une augmentation de volume dont l'importance, 30 minutes après l'injection, est un peu inférieure au volume de liquide injecté. La résorption du liquide est progressive comme on peut le voir sur le graphique 2; elle est complète 4 heures après l'injection. Le développement d'un tel oedème à l'endroit de l'injection, après administration de liquide physiologique seul, est d'ailleurs un fait connu (332). Il peut être dû non seulement à une résorption lente d'une quantité de liquide importante par rapport au volume du membre, mais encore à l'action des ions Na augmentant la perméabilité capillaire et favorisant le passage du plasma dans le tissu conjonctif (149). Peut s'ajouter à cet effet, l'action particulière du soluté isotonique sur les mastocytes des tissus de la patte. En effet, la solution de NaCl à 9p.1000provoque une dégranulation des mastocytes et une libération de l'histamine des granules dans les tissus (13) (559).

2 - ETUDE DE L'INFLAMMATION DES TISSUS DE LA PATTE DU RAT PROVOQUEE PAR L'INJECTION DE DIVERS PRODUITS PHLOGOGENES.

Des groupes de 2 ou 3 substances irritantes ont été étudiés parallèlement pour une comparaison de leur pouvoir phlogogène.

.../...

2.1. - Etude de l'oedème provoqué par une solution d'histamine à 0.5 p.100 et par du dextran *

-Processus expérimental.

Chaque groupe est composé de 8 rats Sherman mâles d'un poids de 200-250 grammes, et a reçu 0,5ml de produit dans la patte postérieure gauche.

Les résultats ont été inscrits dans le tableau 2 et traduits sur le graphique 3 a.

L'augmentation du volume de la patte est rapide pendant la première demi-heure et diminue ensuite, progressivement et assez rapidement, pendant les 150 premières minutes pour ensuite décroître plus lentement.

Il est frappant de constater que les deux courbes présentent le même profil, bien que l'histamine, suivant les auteurs, intervienne ou n'intervienne que peu ou pas dans l'oedème au dextran (130) (195) (215) (246).

Afin de compléter ces résultats en améliorant la comparaison entre l'action phlogogène du dextran et de l'histamine, nous avons cherché à obtenir un oedème équivalent avec ces deux substances. Nous avons utilisé, pour cette expérience, 4 groupes de rats Sherman femelles d'un poids de 190-200 grammes. Le premier groupe de rats a reçu, dans l'aponévrose plantaire, 0,3ml de dextran au lieu de 0,5ml utilisés précédemment. Chacun des trois autres groupes à reçu respectivement 0,5 ml de l'une des solutions à 0,6 - 0, 7 - 0,8 p.100 d'histamine. Les résultats sont traduits sur le graphique 3b et reportés dans le tableau 2 .

* la solution de dextran utilisée contient 6g.de cette substance pour 100ml d'eau distillée.

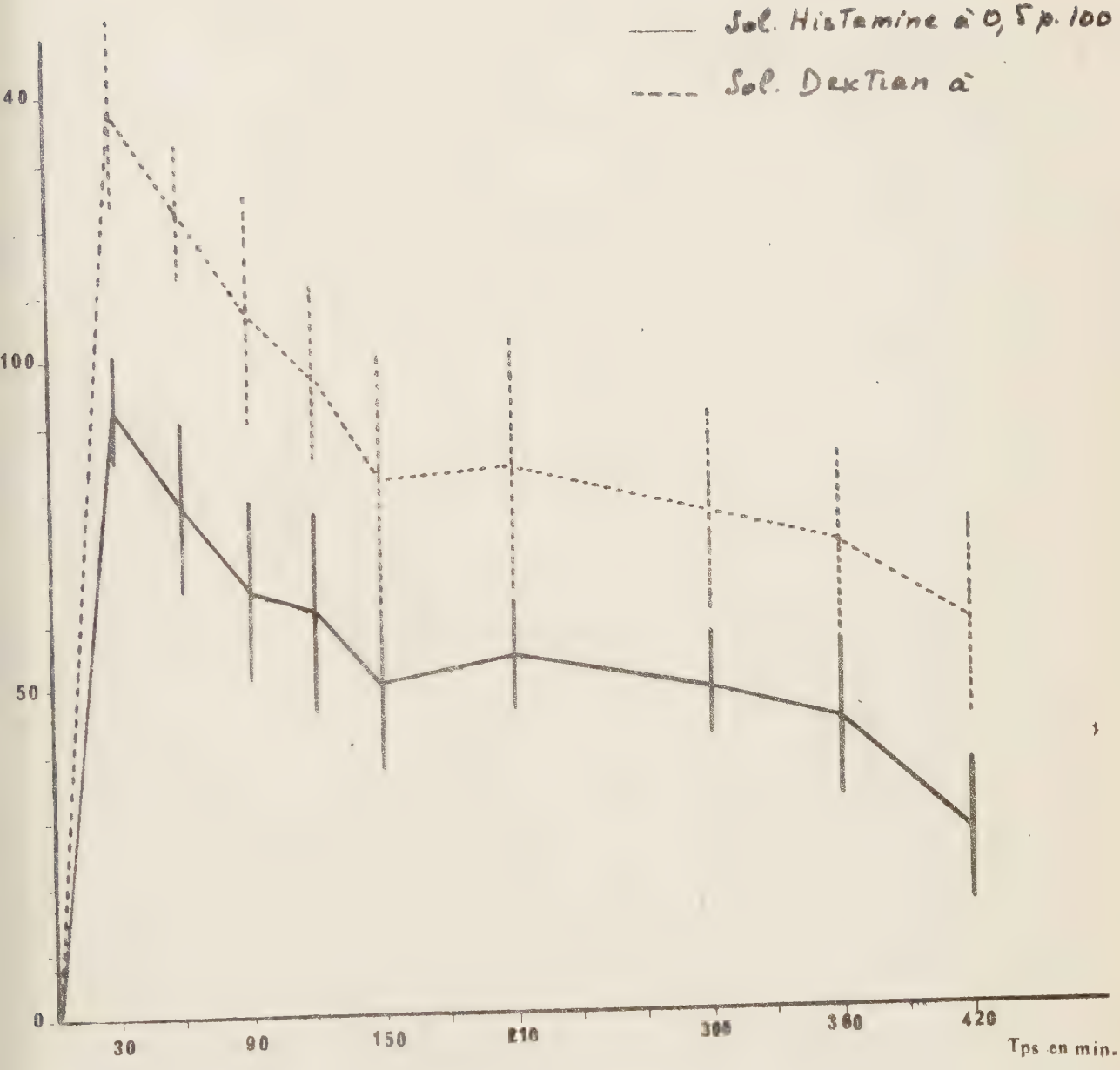

Fig.3a – Oedèmes provoqués par l'injection de 0,5ml de dextran et par l'injection de 0,5ml d'une solution d'histamine à 0,5p.100 .

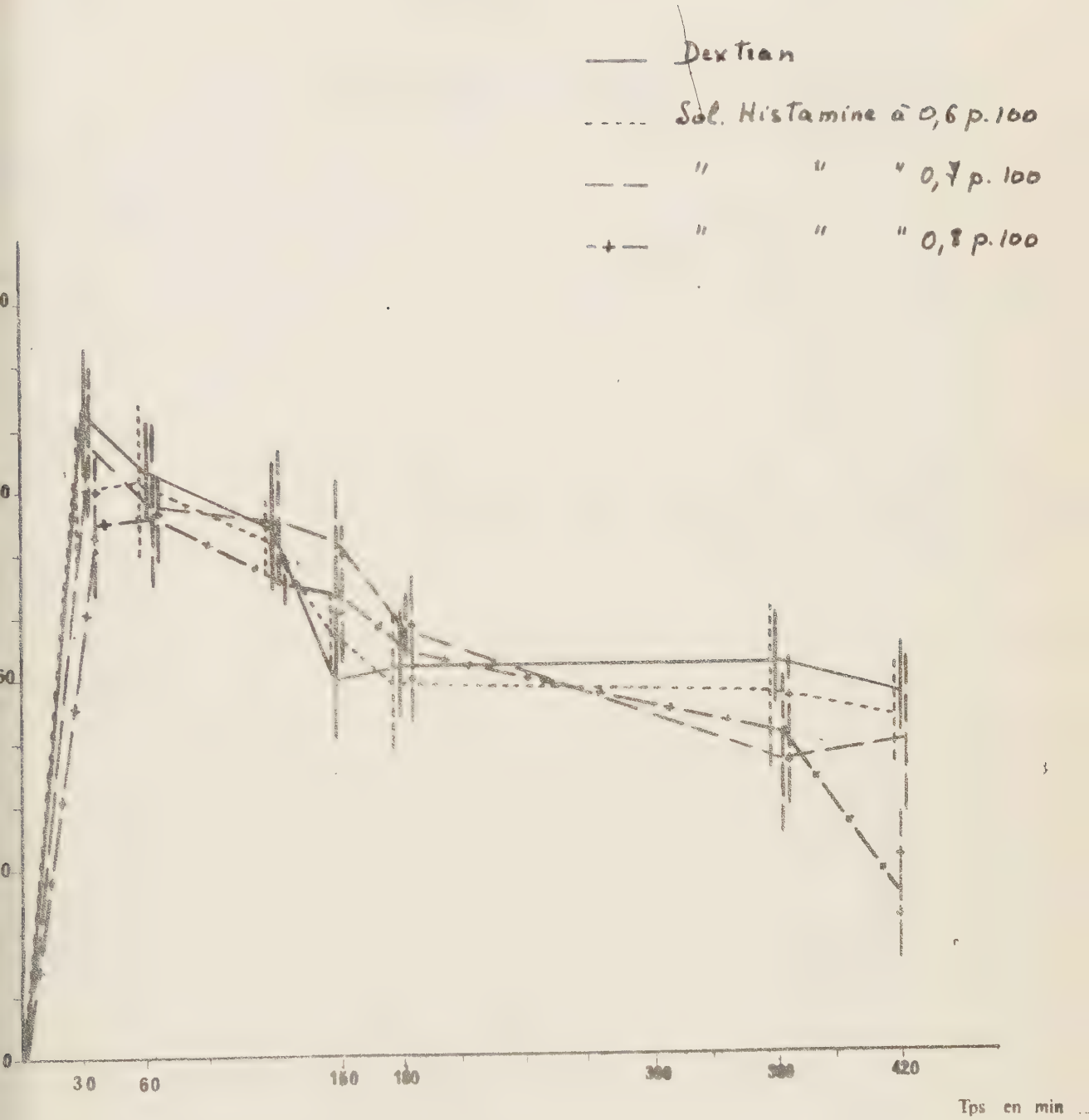

Fig.3b – Oedèmes provoqués par l'injection de 0,3ml de dextran et par 0,5ml de solutions d'histamine à 0,6 – 0,7 et 0,8 p.100 .

TABLEAU 2

Valeurs moyennes de pourcentages d'augmentation du volume des pattes (V.M.P.A.V.P.) en obtenues après injection de dextran ou d'histamine solution.

ubstances phlogogènes	Volume injecté	Nombre d'animaux	V.M.P.A.V.P. Temps en minutes 30	60	120	150	180	360	420
- Dextran (6p.100)	0.5ml	8	138±14	123±10	98±13	82±19		72±14	60±15
Histamine sol.0,5p.100	0.5ml	8	93±8	78±13	62±15	50±12		45±12	27±11
- Dextran (6p.100)	0,3ml	10	103±10	94± 8	85±10	62±10	63±9	64± 7	59± 7
Histamine sol.0.6p.100	0,5ml	10	90±11	92±12	83± 6	69± 6	60±11	59±13	55± 8
sol.0,7p.100	0,5ml	10	98±12	88±13	86±11	83±9	69±5	48±13	51±13
sol.0,8p.100	0,5ml	10	85±11	86±7	76± 4	74±11	65±12	52±12	27±12

.../...

- Résultats et commentaires

L'augmentation de volume des pattes provoquée par l'injection de 0,3ml de dextran est sensiblement moins importante que celle obtenue après injection de 0,5ml de cette substance. Cette différence de réaction, liée à la quantité de substance phlogogène administrée, est traduite sur les graphiques 3a et 3b par deux courbes de même profil, mais celui de la courbe se rapportant à l'injection de 0,3ml de dextran est beaucoup plus écrasé. L'écart entre ces deux courbes, qui est de 35 p.100, 30 minutes après l'administration du dextran, diminue ensuite pour n'être plus que de 13p.100 deux heures après et devenir à peu près nul en fin d'observation.

Les V.M.P.A.V.P. obtenues après injection de solutions d'histamine aux concentrations de 0,6 - 0,7 - 0,8 p.100, pour un temps donné, différent peu les unes des autres (fig.3b). Il faut toutefois remarquer que c'est le profil de la courbe obtenue avec la solution à 0,6 p.100 d'histamine qui ressemble davantage à celui de la courbe se rapportant au dextran. En effet, un palier se dessine 150 minutes après l'injection de dextran ou de solution d'histamine à 0,6p.100. Au contraire, ce palier est peu visible sur la courbe se rapportant à l'injection de la solution à 0.7 p.100 d'histamine et il est absent sur la courbe représentant l'effet de la solution à 0.8 p.100 d'histamine.

En conclusion, nous dirons qu'il y a une très grande ressemblance entre l'intensité et l'évolution des réactions inflammatoires provoquées par l'injection, dans l'aponévrose de la patte du rat, de 0,3ml

.../...

d'une solution de dextran à 6.p.100, et 0,5ml d'une solution d'histamine à 0,6 p.100.

2.2. - Comparaison de l'oedème provoqué par deux solutions de carragénine (fig.4)

- Processus expérimental

Cette expérience a été effectuée sur 3 groupes de 10 rats Sherman mâles de 200-250 grammes.o,5ml de substance irritante ont été injectées dans l'aponévrose de la patte postérieure gauche du rat et la prémière mesure a été faite 30 minutes après l'injection

Trois solutions phlogogènes ont été utilisées:

I - De la carragénine en solution aqueuse: 2gr. de viscarine dans 100ml d'eau distillée.

II- De la carragénine en solution aqueuse formolée à 2p.1000.

III-De l'eau formolée à 2 p.1000

Les résultats sont inscrits dans le tableau 3

- Résultats et commentaires

L'injection des solutions de carragénine provoque un érythème immédiat des tissus avec vasodilatation artériolaire apparente à la face dorsale de la patte. Alors que l'oedème des pattes traitées augmente régulièrement et progressivement, les animaux

.../...

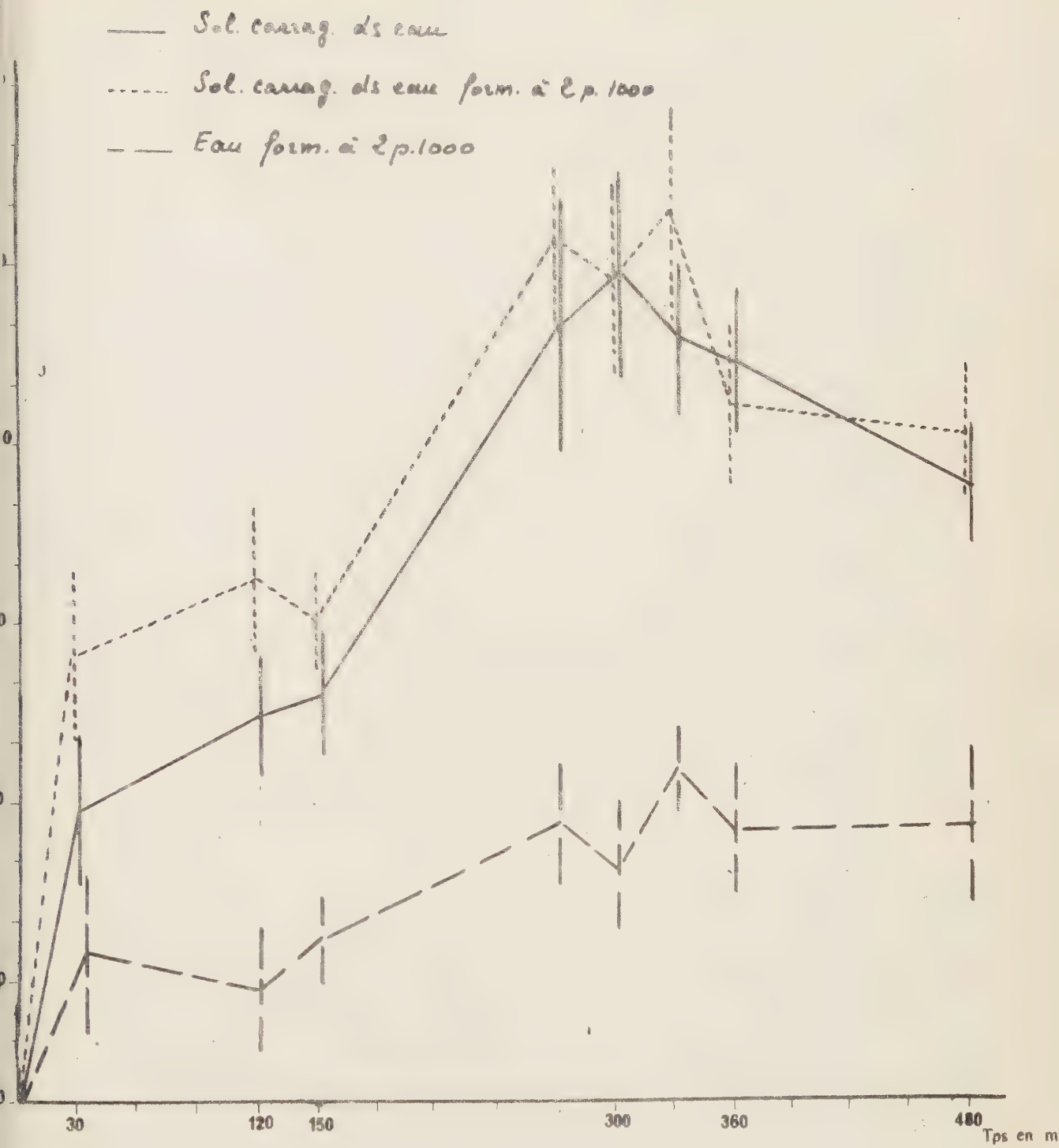

Fig.4 – Oedèmes provoqués par l'injection de 0,3ml de solution de carragénine dans l'eau et 0,3ml d'une solution de carragénine dans l'eau formolée à 2p.I000.

se plaignent et se lèchent vigoureusement le membre enflammé, ce qui laisse supposer que les pattes sont le siège d'une réaction très douloureuse.

En comparant les résultats obtenus après l'emploi des trois solutions étudiées et relevés sur le graphique 4, nous voyons que, pendant les deux premières heures de l'expérience, l'oedème provoqué par la carragénine en solution dans l'eau formolée est plus important que celui obtenu avec la solution sans formol, et la différence entre les V.M.P.A.V.P. se rapportant aux rats traités par ces deux solutions se maintient aux alentours de 25p.100. Cette différence est due à la présence du formol, car l'eau formolée à 2p.1000 provoque précisément une augmentation de volume de la patte de 25 p.100 (30ème minute) à 20p.100 (120ème minute) lorsqu'elle est injectée seule (graphique 4). Mais l'écart entre le volume des pattes des deux lots de rats traités par la carragénine devient ensuite négligeable.

Etant donné que, d'une part, la carragénine doit être mise en solution au moins une journée avant son emploi pour que ce matériel polysaccharidique puisse s'imprégner convenablement d'eau et que sa distribution, au sein du liquide, soit homogène, que, d'autre part, le produit obtenu est un milieu très favorable au développement microbien et qu'il est non stérilisable, nous avons adopté, pour nos travaux, la solution de carragénine additionnée de formol préconisée par certains auteurs (128)

.../....

TABLEAU 3

Quelques-unes des V.M.P.A.V.P. de rats ayant reçu respectivement de la carragénine en solution aqueuse, en solution aqueuse formolée, de l'eau formolée à 2p.1000

tions phlogogènes injectées	Volume injecté	Nombre d'animaux	V.M.P.A.V.P. Temps en minutes				
			30	120	270	300	480
agénine en solution l'eau formolée à 000	0.3ml	10	75±14	88±12	145±13	140±18	114± 11
agénine en solution l'eau	0.3ml	10	50±12	65±10	131±21	140±17	105± 10
formolée à 2p.1000	0.3ml	10	25±13	20±10	47±10	40±11	47±13

2.3. - Comparaison de l'inflammation obtenue avec de la carragénine en solution dans l'eau formolée et en solution dans l'huile de vaseline formolée (fig.5)

Nous avons voulu étudier l'influence du véhicule sur le pouvoir phogogène de la carragénine. Pour cela, nous avons utilisé pour mettre en suspension la carragénine, d'une part, de l'eau formolée à 2p.1000, et, d'autre part, de l'huile de vaseline formolée à 2 p.1000. L'huile de vaseline formolée a été choisie ici à cause de son utilisation habituelle comme véhicule des éléments microbiens de l'adjuvant de Freund.

.../...

TABLEAU 4

Quelques V.M.P.A.V.P. de rats ayant reçu respectivement de la carragénine en suspension dans de l'huile de vaseline, en solution dans de l'eau.

Substances Pholgogènes	volume injecté	Nombre animaux	V.M.P.A.V.P. temps en minutes					
			30	120	300	360	420	510
rragénine en suspension dans l'huile vaseline formolée 2p.1000	0,5ml	8	75±15	95±16	150±13	146±18	144±9	151±14
rragénine en solution dans l'eau formolée à 2p.1000	0,5"	-	64±15	94±13	117±19	132±17	147±23	141±16

- Résultats et commentaires.

Nous avons injecté, comparativement, à deux lots de 8 rats Sherman mâles d'environ 250g , 0,5ml d'une solution aqueuse formolée de carragénine et 0,5ml d'une suspension de carragénine dans l'huile de vaseline formolée. Ces deux préparations provoquent de la part des tissus de la patte des rats, des réactions un peu différentes, traduites sur le graphique 5. En effet, si l'augmentation du volume des pattes traitées est identique, pendant les deux premières heures, pour les deux lots d'animaux, elle devient ensuite plus importante chez les rats ayant reçu la solution aqueuse de carragénine. C'est ainsi que, 300 minutes après l'injection, les V.M.P.A.P. sont de 150 ± 13 p.100 lorsque la carragénine en solution dans l'eau formolée est utilisée et de 117 ± 19p.100 avec la carrégine en suspension dans l'huile de vaseline formolée. Mais, à partir de la 360ème minute, les écarts entre les résultats ne sont plus statiquement significatifs.

En conclusion, on peut dire que la carragénine possède un pouvoir phlogogène immédiat dès son contact avec les tissus. Cet effet se manifeste pareillement quelle que soit la forme employée (solution aqueuse visqueuse ou suspension dans l'huile de vaseline).

En effet, l'oedème obtenu avec les deux préparations est aussi important pendant les deux premières heures de l'observation. La différence de pou-

.../...

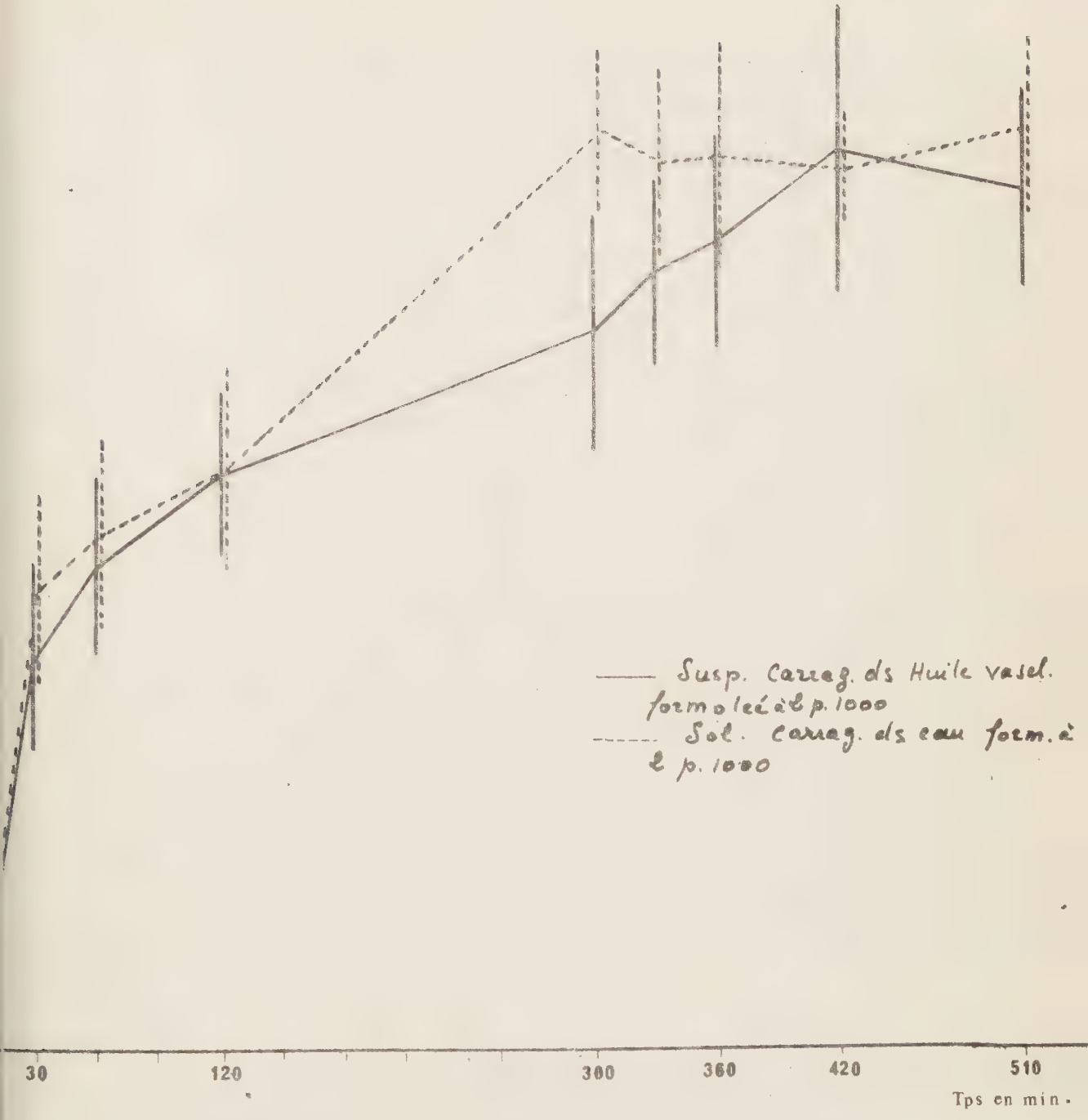

Fig.5 - Influence du véhicule sur l'oedème à la carragénine.

Les oedèmes sont provoqués par l'injection de 0,5ml d'une solution de carragénine dans de l'eau formolée à 2p.1000 et une suspension de carragénine dans l'huile de vaseline formolée à 2p.1000.

voir phogogène notée ensuite peut s'expliquer par le fait que la carragénine en suspension dans l'huile de vaseline ne présente pas la consistance visqueuse qu'elle a lorsqu'elle est en solution aqueuse. Cette consistance particulière à la carragénine en solution dans l'eau a été mise en avant par certains auteurs (32) (404) pour expliquer une partie de ses effets phlogogènes. Pour ces auteurs, la carragénine sert de matrice à la réaction inflammatoire. Il est possible que les particules de carragénine en suspension dans l'huile de vaseline gonflent progressivement au contact de l'eau des tissus, prenant peu à peu la consistance visqueuse qui favorise la réaction inflammatoire, ce qui expliquerait que l'augmentation de volume des pattes traitées devienne ensuite identique (147 ± 23 et 144 ± 9 à la 420ème minute) pour les deux lots d'animaux. Mais il est possible, aussi, que ces particules, enrobées d'huile de vaseline, ne puisent être imprégnées par le liquide interstitiel. Les particules de carragénine joueraient alors leur rôle de substance phlogogène en provoquant le déclenchement des mécanismes de l'inflammation sans que le rôle de matrice intervienne dans le développement de la réaction inflammatoire.

2.4. - Comparaison des oedèmes obtenus avec une solution huileuse de carragénine et de l'adjuvant de Freund.

Pour éprouver le rôle phlogogène que joue le véhicule dans le déroulement de la réaction inflammatoire provoquée par les produits utilisés dans nos

.../...

essais, nous avons comparé l'action phlogogène de deux suspensions ayant un véhicule identique constitué par de l'huile de vaseline formolée: une suspension de carragénine et une suspension de B.K tués, l'adjuvant de Freund

- Processus expérimental

Cette étude a été faite sur deux lots de rats Sherman mâles d'un poids de 200g: . auxquels ont été injectés respectivement 0,5ml des deux suspensions. De plus, 0.5ml d'huile de vaseline et d'huile de vaseline formolée ont été injectés : respectivement à deux lots de 5 rats Sherman mâles.

TABLEAU 5

ques V.M.P.A.V.P. de rats ayant reçu différentes substances en susion dans l'huile de vaseline.

stances utilisées	Volume liq injecté	Nbre animaux	V.M.P.A.V.P. Temps en minutes					
			30	90	300	390	450	510
ragénine en suspen- n dans huile vase- e formolée à 1000	0.5ml	10	57± 8	90± 9	126±14	124±16	130±11	135±11
uvant de Freund	0.5	10	69±11		110±13	138±11	147±13	160±12
le de vaseline molée à 2p.1000	0.5	10	37±13	40± 6		57±16	63±21	64±22
le de vaseline	0.5	10	25±16	33±12		44±14	54±14	49±16

- Résultats et commentaires

L'huile de vaseline provoque une augmentation de volume de 50p.100. Lorsqu'elle est additionnée de 2p.1000de formol, l'augmentation est un peu supérieure (fig.6).

Pour un même volume de liquide injecté et le même véhicule huileux, celui de l'adjuvant de Freund contenant en plus des Tween, l'oedème provoqué par l'adjuvant est plus lent à s'installer que celui obtenu avec une suspension de carragénine dans l'huile de vaseline formolée, mais ensuite,à la 390ème minute, la réaction des tissus au premier produit devient supérieure(tableau 5)

D'après ces résultats, il apparait que le déroulement de la réaction inflammatoire dépend de l'action spécifique de la substance phlogogène sur les tissus. De plus, on peut penser que la réaction inflammatoire obtenue le premier jour, après injection d'adjuvant de Freund, n'est pas seulement une réponse aspécifique à une irritation des tissus (580) puisque l'évolution de l'oedème provoqué par l'injection des deux suspensions est différente.

2.5. - Etude de l'oedème provoqué par du sérum de rat et par une solution de Na Cl à 9p.100

Nous avons étudié l'action phlogogène que possède du sérum de rat lorsqu'il est injecté dans les tissus de la patte. Rappelons que du sérum sanguin provenant d'un animal normal, injecté à un second animal de même espèce, en bon état physiologique, ne provoque aucun trouble si un laps de temps d'une vingtaine de minutes s'écoule entre le moment de l'injec-

.../....

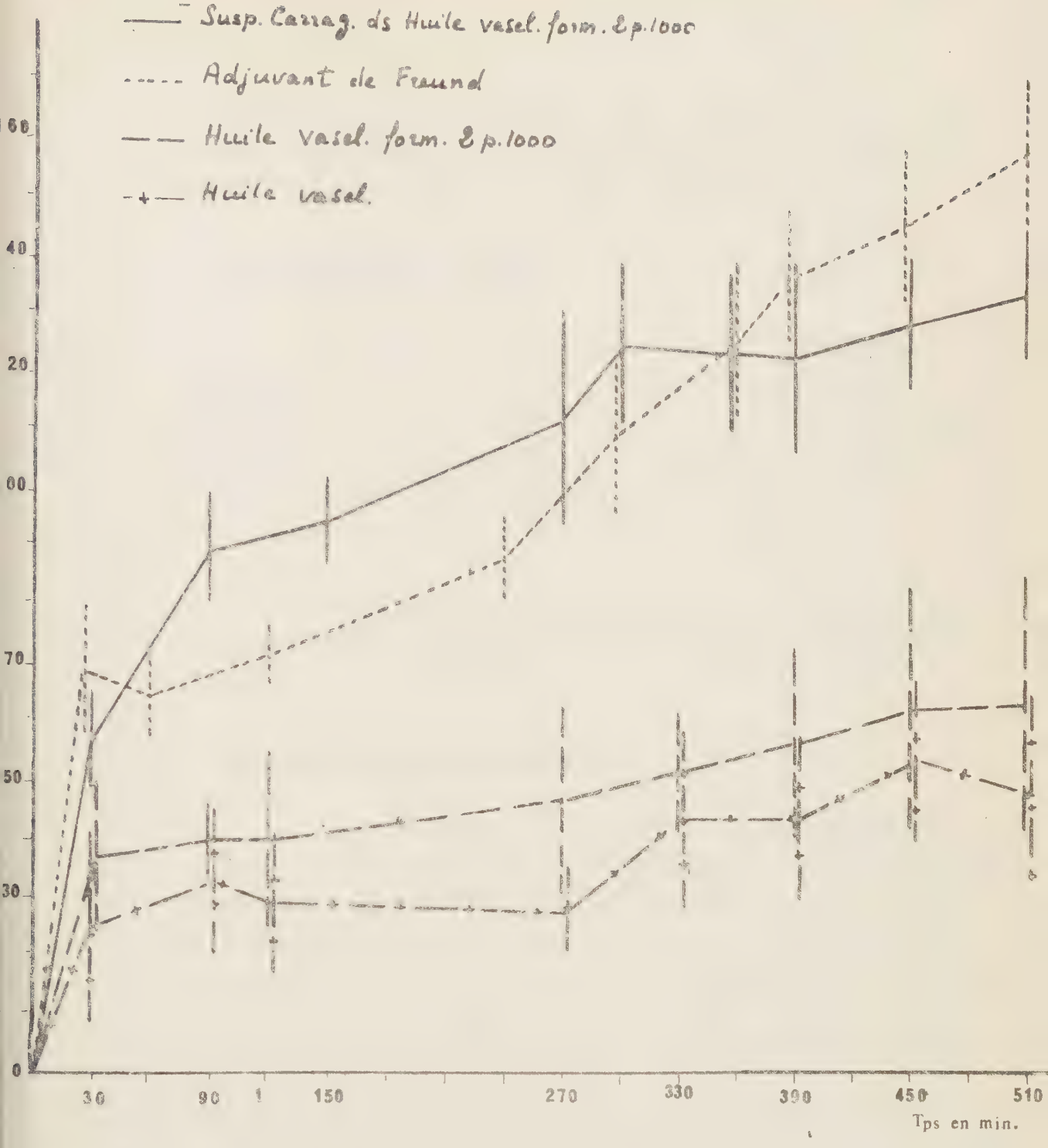

Fig.6. - Effet, sur le développement de la patte du rat, de la qualité de la substance véhiculée, le véhicule étant le même.

Les oedèmes sont provoqués par l'injection de 0,5ml de chacun des liquides huileux.

tion et le prélèvement du sang (314). Nous avons injecté parallèlement au sérum sanguin, et comparativement, une solution de NaCl isotonique.

- Processus experimental.

Le sang a été prélevé sur 5 rats Sherman mâles, anesthésiés à l'éther, directement dans la carotide, en prenant soin d'éviter tout contact entre le liquide ponctionné et les tissus environnants. Après coagulation, le sérum a été recueilli et utilisé une heure environ après le prélèvement sanguin.

Nous avons injecté, à deux séries de 8 rats Sherman mâles, respectivement, 0,5ml du sérum et de soluté salin isotonique.

- Résultats et commentaires

3o minutes après l'injection du sérum, le volume de la patte est très important: le pourcentage d'augmentation est de 100 p.100 (Tableau 6). Il diminue ensuite progressivement. L'allure de la courbe représentée fig.7, est fort semblable à celle obtenue à la suite de l'injection de dextran et de solutions d'histamine (figures 3 et 3b). Cette similitude de la réaction des tissus à des liquides biologiques, tels que du sérum prélevé chez des animaux sains, et à l'histamine en solution a été d'ailleurs signalée(282) L'action phlogogène du sérum pourrait être liée à la concentration en protéines apportée par ce liquide au voisinage des vaisseaux.

.../...

L'injection de 0,5ml de soluté salin à 9p.1000 donne une dilatation de la patte supérieure à celle obtenue avec 0,3ml de cette solution (fig.2 et 7). En effet, 30 minutes après l'injection, la V.M.P.A.V.P est de 24±10 p.100 pour 0,5ml de soluté salin alors qu'elle n'est que de 16± 7 p.100 pour 0,3ml de la même solution. Le volume des pattes traitées diminue ensuite lentement. La V.M.P.A.V.P.est encore de 14± 10p.100, 240 minutes après l'injection. La persistance de l'oedème, phénomène que nous avons essayé d'expliquer précédemment, est ici de 4 heures.

TABLEAU 6

èmes provoqués par l'injection de 3 liquides biologiques-du sérum rat, et deux exsudats - comparativement à un soluté salin isotoue et à du polyvidone.

stances pogogènes			V.M.P.A.V.P. Temps en minutes 30	90	150	240	300	450
um	0.5ml	8	101±20	75±13	62± 8	50± 8	38±10	36± 8
té satin à 9p.1000	0.5	8	24± 10	19± 8	20±12	14±10	5±12	2± 6
dat prélevé des poches vant de Freund	0.5	10	86± 8	64± 9	64±11		71±10	40±7
dat prélevé des poches génine	0.5	10	66±10	55± 7	44±10		45±10	2±6
vidone	0.5	10	35± 9	20± 9	22± 8		25±11	10±7

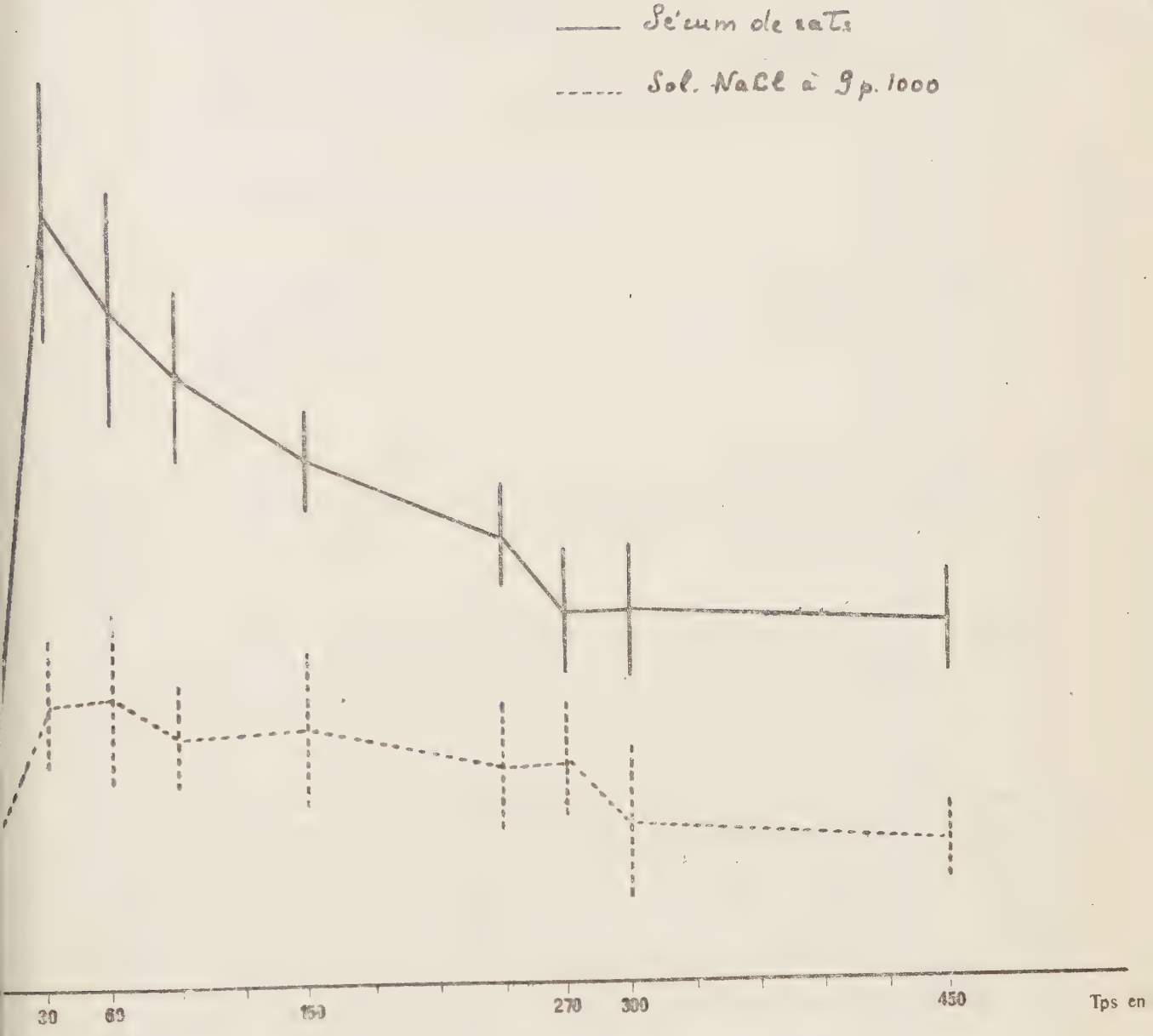

Fig.7. - Oedèmes provoqués par l'injection de 0,5ml de sérum de rat et de 0,5ml de solution de NaCl à 9p.1000.

2.6. - Oedème provoqué par l'injection d'exsudat prélevé dans les poches granulomateuses formées au contact d'adjuvant de Freund, par de l'exsudat obtenu à l'aide de carragénine et oedème produit par l'injection de polyvidone (Subtosan).

- Processus expérimental .

Trois substances ont été injectées dans l'aponévrose plantaire de rats Sherman afin d'étudier comparativement le comportement des tissus à leur contact:

- Une solution isotonique de polyvidoné , produit considéré comme n'ayant aucune action inflammatoire sur les tissus.

- De l'exsudat inflammatoire provenant de 4 poches granulomateuses formées au contact d'adjuvant de Freund formées 8 jours auparavant.

- De l'exsudat ponctionné dans 5 poches granulomateuses vieilles de 10 jours, obtenues en présence de carragénine, ce deuxième liquide inflammatoire étant limpide et de couleur jaune clair. Les granulomes formés en présence de carragénine donnent moins d'exsudat,aussi n'avons-nous pu les ponctionner efficacement qu'au bout du 10ème jour.

Nous avons injecté, respectivement, 0,5ml de ces trois substances à trois groupes de 10 rats Sherman mâles et les résultats ont été reportés dans le tableau 6.

---

100 millilitres de la solution de polyvidone utilisée contiennent 3, 5g de produit.

- Résultats et commentaires.

L'augmentation du volume de la patte dans le temps, provoquée par le polyvidone, est comparable par son ampleur, à celle obtenue avec le soluté de NaCl (fig.7 et 8). Bien différent est l'oedème provoqué par l'injection des deux exsudats:

- L'oedème de la patte, obtenu par l'injection de liquide de poche granulomateuse se formant en présence d'adjuvant de Freund, se développe rapidement et atteint un premier maximum (86p.100) au bout d'une trentaine de minutes. Il diminue ensuite légèrement pour augmenter à nouveau, l'augmentation de volume atteignant, une valeur moyenne de 64 p.100 à la 150ème minute et 70p.100 à la 300ème minute. L'oedème diminue ensuite progressivement. De même l'injection d'exsudat de poches granulomateuses formées en présence de carragénine provoque une réaction inflammatoire importante et, 30 minutes après son injection, la V.M.P.A.V.P. est de 66 ± 10.p100. Cette valeur diminue ensuite pour se stabiliser aux environs de 45p.100 à partir de la 150ème minute et pendant 5 heures. Il n'y a pas, ici, comme avec le premier exsudat, de réaction secondaire des tissus, mais une irritation prolongée.

De plus, si l'on compare les courbes obtenues au moyen d'injection des deux exsudats inflammatoires avec celle obtenue à l'aide de sérum (fig. 7 et 8), la différence trouvée entre le profil des

.../...

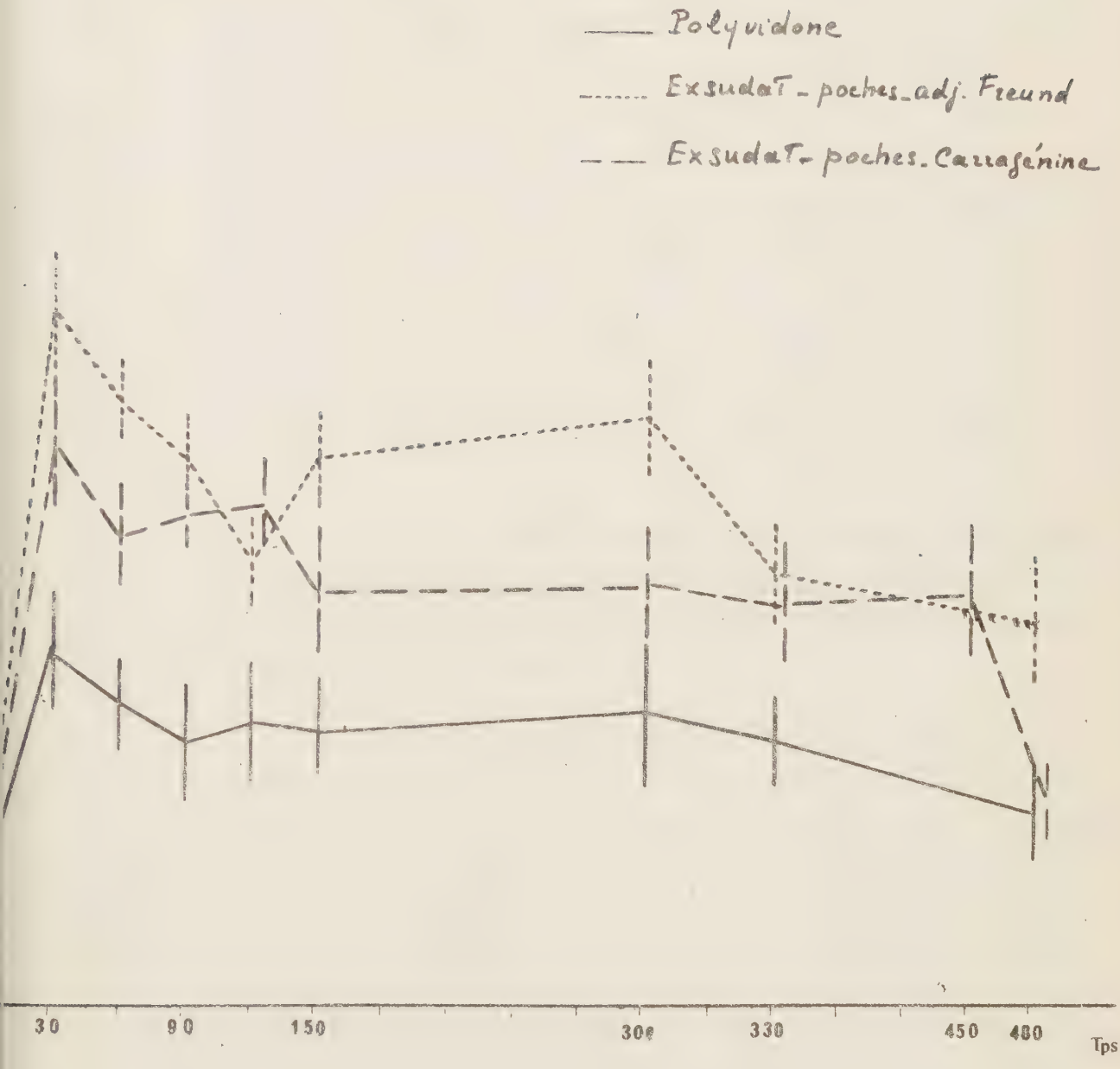

Fig.8. - Oedèmes provoqués par l'injection de 0,5ml de deux liquides inflammatoires et par 0,5ml d'une solution de polyvidone

deux courbes réside dans la présence d'un plateau représentant une persistance de l'oedème. Cette réaction des tissus à l'exsudat inflammatoire est donc caractéristique. En effet, elle ne se retrouve pas avec le sérum qui, cependant, en filtrant dans les tissus sous l'effet du processus inflammatoire, constitue en partie cet exsudat. L'exsudat inflammatoire peut donc être utilisé comme substance phlogogène à action bien déterminée. Nous avons préféré, pour nos expériences futures, employer l'exsudat formé au contact d'adjuvant de Freund par les tissus de la poche à air, à cause de la réaction secondaire accentuée observée avec ce liquide inflammatoire.

2.7. - Comparaison entre l'oedème inflammatoire provoqué par l'exsudat prélevé dans des granulomes à adjuvant de Freund formé 9 jours auparavant et par du sérum dilué.

Afin de pouvoir affirmer que le liquide d'exsudat recueilli dans des poches granulomateuses, formées au contact d'adjuvant de Freund, provoque une réaction phlogogène caractéristique dans les tissus où il est injecté, et que cette action dépend de la présence de substances d'origines inflammatoires, nous avons comparé l'action de l'exsudat sur les tissus de la patte du rat à celle du sérum de rat, en éliminant la différence de concentration en protéines de ces deux liquides biologiques.

Nous avons vu précédemment que le sérum a une action phlogogène qui est non seulement plus importante en intensité que celle de l'exsudat mais que cette action est également différente, dans son déroulement, de celle du liquide inflammatoire. Nous allons diluer

.../...

le sérum à la même concentration en protéines que celle de l'exsudat avec du soluté salin isotonique au NaCl et nous allons étudier comparativement le pouvoir phlogogène de ces deux préparations.

- Processus expérimental

Le sérum provient de sang recueilli par section des carotides chez 10 rats Sherman mâles. De son côté, l'exsudat est obtenu à partir de 8 poches granulomateuses formées 9 jours auparavant. Un premier dosage, par la méthode de Folin et Ciacalteau, établit que ce sérum contient 75g par litre de protéines totales et cet exsudat, 42g par litre. Il faut remarquer que cette teneur en protéines de l'exsudat est faible par rapport aux concentrations notées ultérieurement dans d'autres liquides inflammatoires de poches granulomateuses obtenues avec l'adjuvant de Freund. Nous avons dilué le sérum et un dosage de contrôle nous a donné 43g. de protéines par litre.

L'injection des deux liquides est faite ensuite sur deux groupes de rats Sherman mâles: de 170 à 200 grammes :

- 0,5ml d'exsudat à 42 g. par litre de protéines sont injectés dans l'aponévrose plantaire de 20 rats.

- 0,5ml de sérum dilué dosant 43g. par litre de protéines sont administrés à 20 autres rats.

Quelques V.M.P.A.V.P. ont été reportés dans le tableau 7.

.../...

TABLEAU 7

Comparaison des oedèmes obtenus après l'injection d'exsudat inflammatoire et de sérum dilué à la même concentration en protéines totales.

Substances Phlogogènes	Volume injecté	Nombre d'animaux	V.M.P.A.V.P. temps en minutes						
			30	90	120	270	330	360	510
Serum dilué (43 g/l de protéines totales)	0.5ml	20	101±5	88± 5	91±6	68±5	59±4	69± 5	57±5
Exsudat (poches granulomateuses à adj. Freund (42g/l de protéines totales)	0.5ml	20	96±9	92±10	107±12	95±11	91±7	75± 9	67±9

- Résultats et commentaires

Le pourcentage d'augmentation de volume obtenu chez les deux lots est peu différent au début de l'observation: on note en effet 101±10 p. 100 lorsqu'il s'agit de la V.M.A.V.P. obtenue avec le sérum dilué et 96±9 p.100 pour la V.M.A.V.P. obtenue, avec l'exsudat, 30 minutes après l'injection des deux substances phlogogènes. Les V.M.A.V.P. diminuent ensuite: 88±11 p.100 pour le sérum dilué et 92± 10p. 100 pour l'exsudat, 90 minutes après l'injection.

.../...

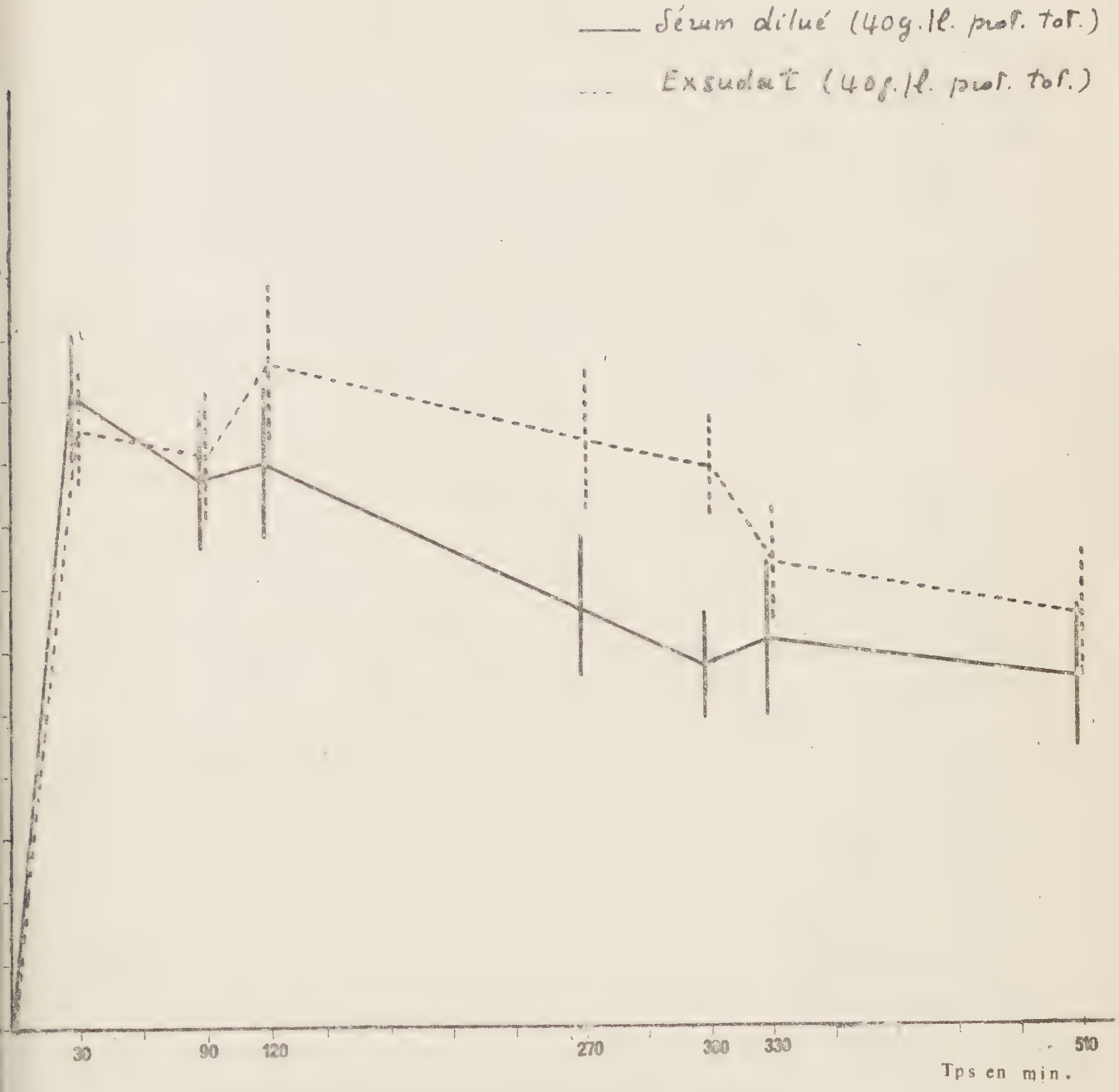

Fig.9. – Oedèmes obtenus par injection d'exsudat inflammatoire et de sérum dilué à la même concentration en protéines totales.

Mais, au bout de 120 minutes, l'oedème provoqué par l'exsudat augmente notablement alors que celui obtenu avec le sérum dilué continue à diminuer progressivement (Fig.9).La V.M.A.V.P. obtenue avec le sérum est de 91 p.100 alors que celle obtenue avec l'exsudat est de 107p.100. La différence entre ces deux valeurs n'est pas encore statistiquement significative. Elle le devient ensuite et, 270 minutes après l'injection, la différence entre les deux courbes est de 27 p.100. Les deux courbes tendent à se joindre vers la 360ème minute.

Conclusion : L'exsudat et le rérum dilué de façon à présenter une concentration en facteurs protéiques identiques, ont des actions différentes sur les tissus de la patte du rat. On peut distinguer deux phases inflammatoires: la première commence dès l'injection de l'exsudat ou du sérum dilué et dure environ une heure et demie. L'oedème a alors la même intensité, qu'il soit produit par le sérum dilué ou par l'exsudat; la deuxième phase apparaît 2 heures après l'injection de la substance phlogogène et n'existe que lorsque celle-ci est l'exsudat. Elle est absente, en effet, avec le sérum dilué. L'importance de l'oedème provoqué par l'injection d'exsudat est constante pendant deux heures environ. L'exsudat inflammatoire peut donc être utilisé, lui-même, en tant que substance phlogogène provoquant une réaction inflammatoire des tissus de la patte à évolution caractéristique et reproductible.

.../...

Vérification de la spécificité de l'action phlogogène de l'exsudat à adjuvant.

Nous nous sommes demandé si la réaction secondaire obtenue avec l'exsudat n'était pas due à la présence d'adjuvant dans ce liquide, malgré le soin apporté au prélèvement effectué, 5 minutes après la ponction, sous le surnageant, cette partie contenant évidemment l'huile de vaseline à cause de sa plus faible densité.

- Processus expérimental.

Nous avons préparé cinq solutions phlogogènes:

- De l'exsudat contenant 56g. par litre de protéines
- Du sérum dilué au même taux de protéines dans lequel nous avons mis en suspension des quantités plus ou moins importantes d'adjuvant de Freund. Ces quantités ont été calculées par rapport au volume d'exsudat prélevé sur 6 rats et le volume d'adjuvant injecté pour obtenir le granulome, soit 2ml de produit pour un rat. Nous avons ajouté au sérum les quantités d'adjuvant suivantes: pour 3ml de sérum dilué, 1ml - 0,60ml - 0,5 ml.

0,5 ml de chacune des préparations sont injectées dans l'aponévrose de la plante de la patte gauche de chacun des 10 rats des 5 groupes assemblés à cet effet. La quantité de 1ml pour 3ml de sérum a été retenue parce que donnant un oedème de même importance que celui obtenu avec l'exsudat donc plus significatif pour l'élaboration du graphique comparatif (Fig.10). Les VM.P.A.V. calculées d'après les résultats obtenus sont reportées dans le tableau 8.

.../..

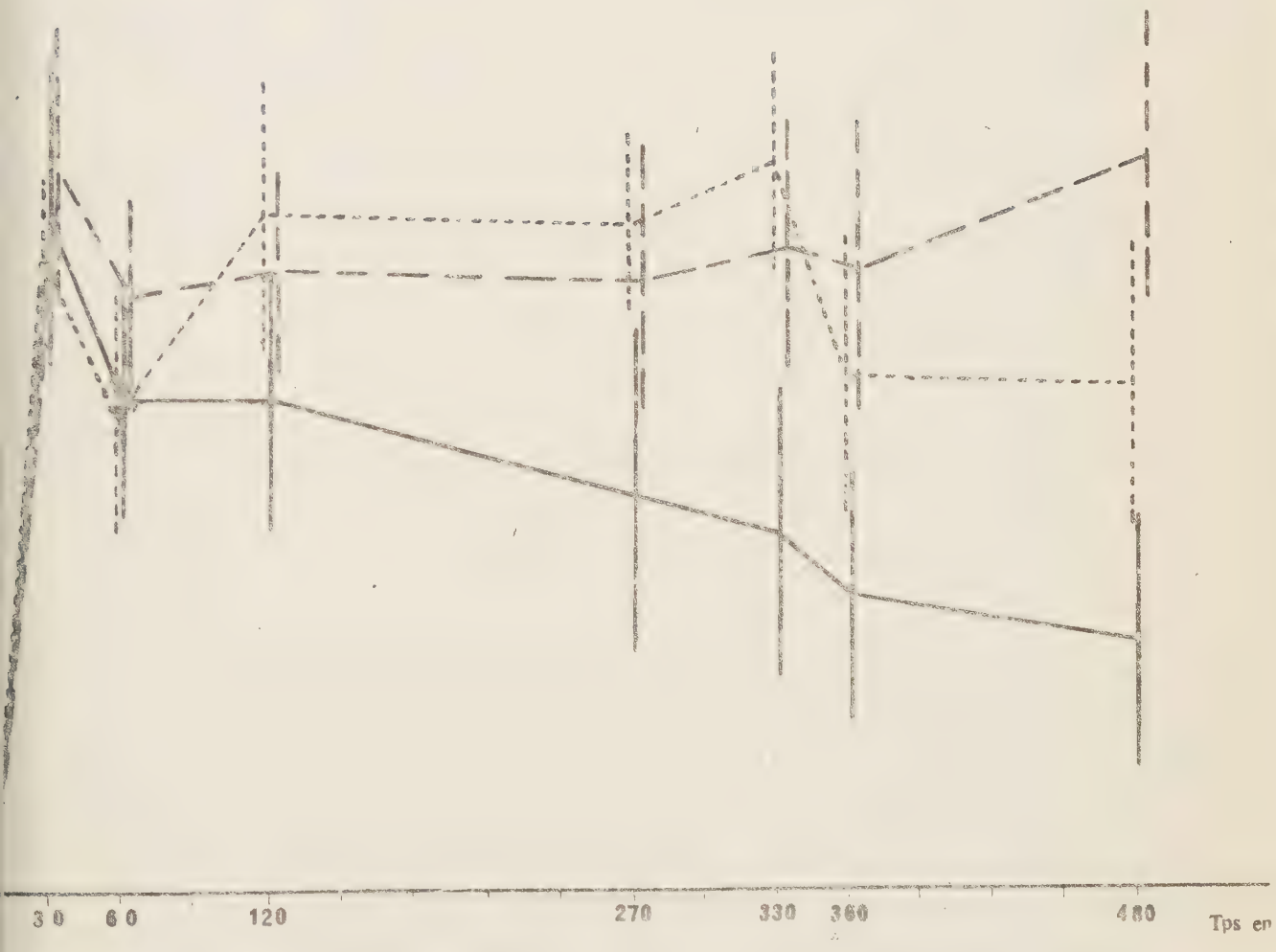

Fig.IO. - Oedèmes obtenus par injection d'exsudat inflammatoire, de sérum dilué et de sérum dilué auquel a été ajouté de l'adjuvant de Freund (Iml d'adjuvant de Freund pour 3ml de sérum) .

TABLEAU N° 8

Comparaison entre les oedèmes obtenus avec de l'exsudat inflammatoires, du sérum dilué, du sérum dilué auquel a été ajouté de l'adjuvant de Freund, ces trois liquides contenant la même quantité de protéines totales.

Substances Plogogènes	volume injecté	Nombre d'animaux	V.M.P.A.V.P. Temps en minutes					
			30	120	270	330	360	480
Exsudat (56g/l de protéines totales)	0,3ml	10	107±10	114±17	113±12	122±15	92±19	91±20
érum dilué 56g/l des protéines totales	0.3ml	10	120±19	106±14	105±19	70±20	107±20	123±20
érum dilué 56g/l de protéines totales) djuvant de reund	0.3ml	10	113±22	88±16	75±22	110±17	61±17	55±17

- Résultats et Commentaires - Le profil de la courbe qui se rapporte à l'exsudat et celui de la courbe relative au sérum dilué et additionné d'adjuvant de Freund sont fort dissemblables. En effet, alors que, pendant 330 minutes, les V.M.A.P.V.P. sont de meme importance, les V.M.A.P.V.P. obtenues ensuite continuent à augmenter lentement dans le cas du sérum dilué additionné d'adjuvant. Elles diminuent brusquement dans le cas de l'exsudat. Et 480 minutes après l'injection, la V.N.A.P.V.P. est de: 90 p.100 pour l'exsudat et 103p. 100 pour le sérum dilué additionné d'adjuvant de Freund.

.../...

Conclusion

L'oedème caractéristique provoqué par l'exsudat n'est donc a dû à la présence d'adjuvant de Freund, mais probablement à la présence de substances inflammatoires formées au contact de l'adjuvant dans la poche granulomateuse.

C H A P I T R E T R O I S I E M E

ETUDES DE DIFFERENTS FACTEURS POUVANT INTERVENIE SUR L'AMPLITUDE DE LA REACTION TISSULAIRE A DES SUBSTANCES PHLOGOGENES

Les substances utilisées sont, principalement, le soluté formolé de carragénine et l'exsudat ponctionné dans des poches granulomateuses formées en présence l'adjuvant de Freund 9 jours auparavant.

1 - Mesure du changement de volume de la patte toutes les 5 minutes après l'injection de la substance phlogogène.

Nous avons voulu connaître l'évolution de l'oedème inflammatoire presque aussitôt après l'injection. N'ayant pas d'appareil permettant d'enregistrer ce phénomène et après avoir fait plusieurs essais de mesures, nous avons préféré opérer sur plusieurs séries de rats pour éviter de mouiller et refroidir continuellement les tissus enflammés.

Une troisième substance, le dextran, a été adjointe aux deux substances choisies, afin de pouvoir comparer les résultats obtenus.

1.1. - Planification de l'expérimentation et mode opératoire.

Nous avons employé, par expérience, 6 séries de 3 rats chacune, chacun des rats recevant l'un des irritants, chaque mesure portant sur une série et étant faite toutes les 5 minutes. Au bout de 35 minutes, on recommence à mesurer la première série utilisée. L'injection des substances phlogogènes aux 18 rats est faite dans les premières 5 minutes. Cette manipulation s''est déroulée sur 4 jours et chaque total de valeurs représente 10 mesures.

.../...

Tableau récapitulatif

Au temps 0 injection dans l'ordre à chacun des 6 groupes I II III IV V VI	Intervalles de temps en minutes laissés entre chaque mesures.											
	5	10	15	[illegible]	25	30	35	[illegible]	45	50	55	60
Rat 1 0,3ml de sol. carrag.formolée	I	II	III	IV	V	VI	I	II	III	IV	V	VI
Rat 2 0,5ml d'exsud.												
Rat 3 0.3ml de dextran (6p.100)												

L'exsudat est ponctionné extemporanément sur des poches vieilles de 9 jours. Nous avons injecté, selon les cas, 0,5 ml d'exsudat, 0,3ml de carragénine ou 0.3ml de dextran.

1.2. - Résultats et commentaires.

L'augmentation de volume de la patte est immédiate avec les trois substances (fig.11), mais alors que pour la carragénine le pourcentage d'augmentation est, 5 minutes après l'injection, de 40±18p.100, donc bien supérieur à celui obtenu habituellement après l'injection de 0,3ml d'un soluté isotonique de NaCl (16.7±9p.100), le pourcentage d'augmentation de volume provoqué par le dextran et l'exsudat est de 65p.100 environ. La courbe obtenue avec le dextran, dont l'aspect rappelle celui de la courbe correspondant au développement de l'oedème à l'ovalbumine, enregistrée de façon continue (169), augmente régulièrement et atteint son maximum (145 p.100) au bout de 45 minutes

.../...

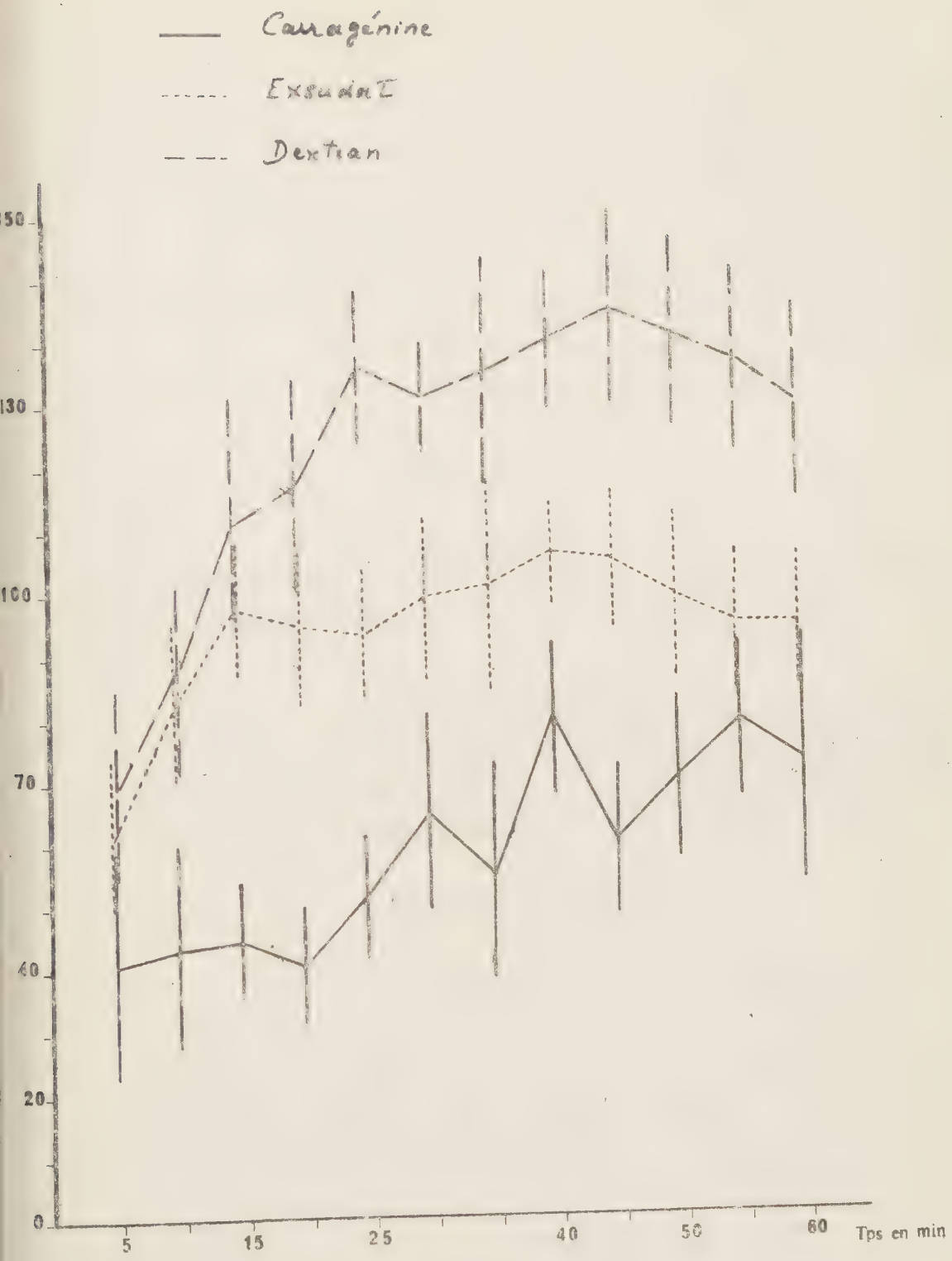

Fig.II. - Oedèmes provoqués par l'injection de 0,3ml de dextran, de 0,5ml d'exsudat et de 0,3ml de carragénine .

La courbe correspondant au développement de l'oedème provoqué par l'exsudat croît pendant 25 minutes pour se stabiliser ensuite à environ 100p.100, avec un écart significatif de ± 13. La courbe d'augmentation de volume consécutive à l'injection de carragénine augmente lentement pour atteindre une valeur de 80p. 100 au bout de 60 minutes et sa pente est très différente de celle des autres courbes.

1.3. - Conclusion

Le développement de la réaction inflammatoire des tissus à l'exsudat se rapproche donc plus de celle au dextran que de celle à la carragénine

2 - Effet du vieillissement de l'exsudat conservé au freezer et effet d'une deuxième injection d'exsudat sur l'oedème à l'exsudat ponctionné dans les poches granulomateuses de 9 jours (fig.12)

2.1. - Processus expérimental

De l'exsudat prélevé extemporanément et de l'exsudat prélevé 10 jours avant et congelé à -7°C sont injectés à 3 lots de 10 rats Sherman mâles d'un poids d'environ 200 grammes environ, à raison de 0,5ml par animal. L'un des groupes de rats a déjà reçu 0,5ml d'exsudat dans la patte, 21 jours avant cette 2ème injection.

.../...

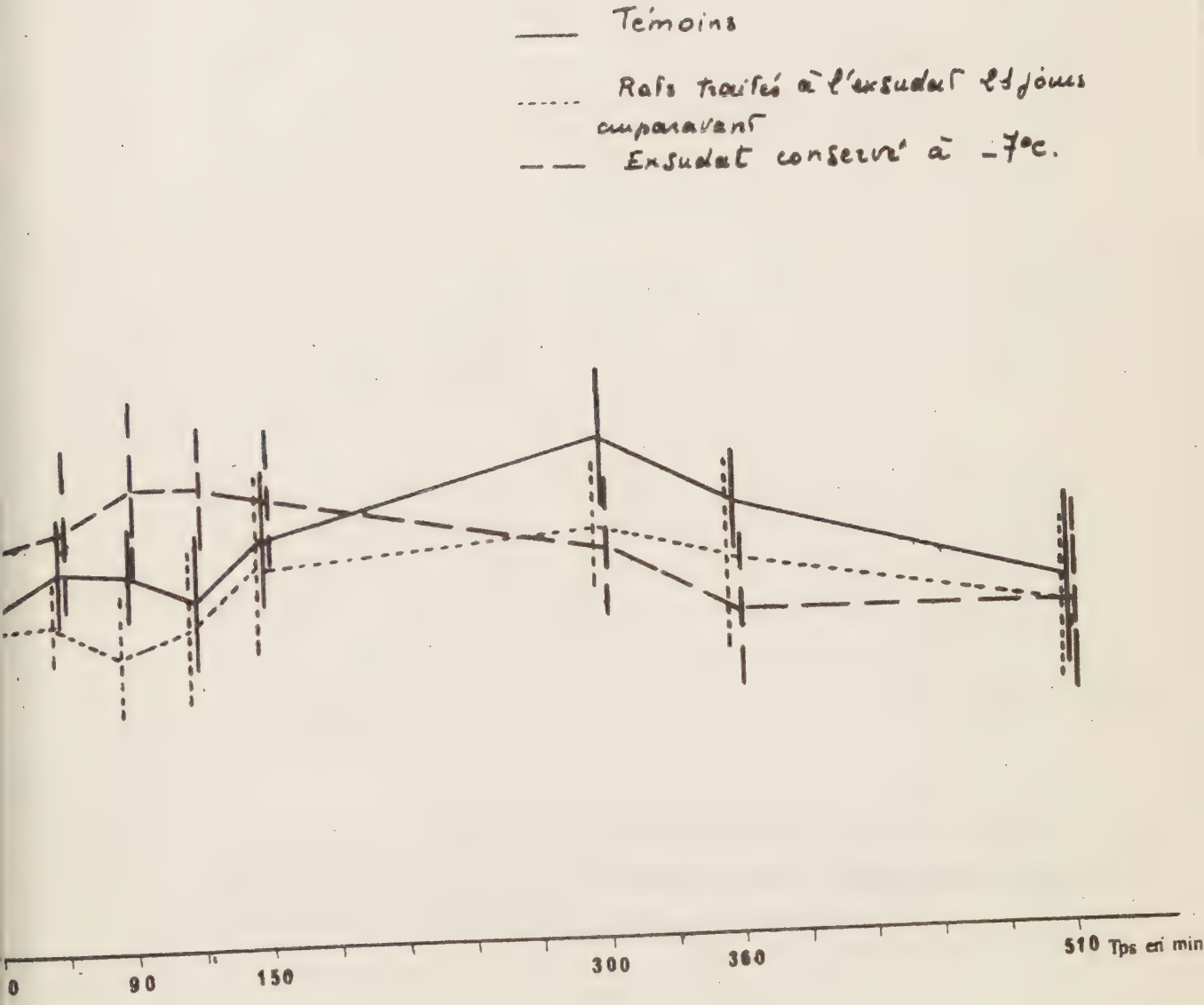

Fig.I2. - Etude comparative des oedèmes provoqués par l'injection d'exsudat à des rats neufs, à des rats déjà traités par de l'exsudat, et par l'injection d'exsudat conservé à -7°C à des rats neufs.

2.2. - Résultats et commentaires

La conservation au freezer (-7°C) semble avoir légèrement diminué l'action secondaire que ce liquide a sur les tissus, bien qu'il soit difficile de l'affirmer, les rats sur lesquels a été ponctionné l'exsudat conservé et l'exsudat prélevé extemporanément étant différents. Au contraire, une injection antérieure de l'exsudat à des rats ne semble pas avoir une influence sur la réaction inflammatoire des tissus à une seconde injection, alors que, pour certains auteurs, la carragénine possède une action sensibilisante (73) se manifestant lorsqu'elle est réinjectée 3 semaines après une première injection.

En conclusion, on peut dire que les substances phlogogènes, contenues dans l'exsudat et spécifiques de ce liquide inflammatoire, n'ont donc pas été détruites à la température de -7°C et n'ont pas provoqué de sensibilisation spéciale, chez le rat, lorsqu'elles sont injectées une seule fois, 21 jours avant la deuxième administration.

3 - Effet de la température des bains sur le développement de l'oedème de la patte provoqué par l'injection d'exsudat ou de carragénine.

3.1. - Processus expérimental

Des mesures ont été faites parallèlement sur trois lots de rats, l'eau de la cuve de chacun des pléthysmomètres étant portée à trois températures différentes: 5° - 6° C, 40°-42° C, et 19° - 20° C. Chaque mesure étant précédée par un bain de la patte dans de l'eau additionnée d'une trace de teepol portée

.../...

à la même température, ce sont donc, en fait, deux immersions successives à la même température que subissent les tissus irrités. Les résultats de différents pourcentages d'augmentation ont été reportés dans le tableau 9 a.

TABLEAU 9 a

Etude de l'action de la température du (bain liquide de la cuve du pléthysmomètre) sur l'oedème à l'exsudat et à la carragénine

ubstances hlogogènes	Nombre animaux	Température de l'eau des bains	V.M.P.A.V.P. Temps Minutes						
			30	60	210	300	360	420	510
xsudat	10	19-20°C	79±11	80± 8	97±11	90± 8	83±10	68±10	
	10	42-45°C	64±11	70±12	87±14	71± 8	60± 8	70±12	
	10	5-7°C	55± 7	53±12	59± 4	60±11	51± 9	60± 7	
arragénine	10	20°C	54± 5	62± 8	125±16		151±16	139±14	124±18
	10	42-45°C	56± 7	64±10	144±13		166±15	168±16	169±13
	10	4°-6°C	51± 3	84±10	103±13		149±14	127±18	154±17

.../...

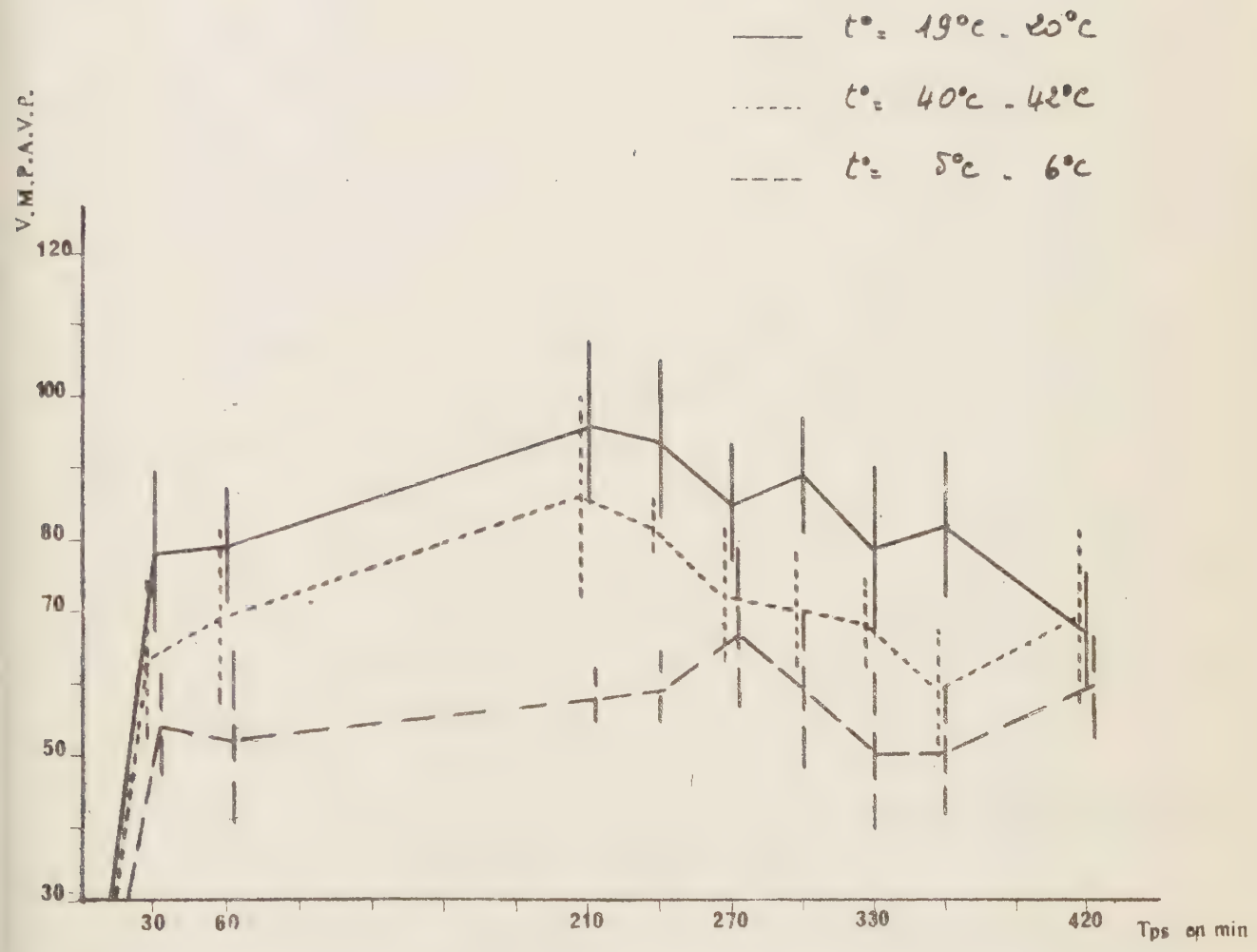

Fig.I3a. - Effet de la température des bains sur l'oedème provoqué par l'injection de 0,5ml d'exsudat.

3.2. - Résultats

3.2.1. - Action de ces bains sur l'oedème obtenu après injection d'exsudat.

Une immersion faite à intervalles réguliers dans l'eau à 5°C inhibe fortement la réaction inflammatoire pendant les 240 premières minutes: une différence de 25 p.100 est relevée, 30 minutes après l'injection phlogogène, entre les V.M.A.P.V.P. se rapportant aux animaux traités à 5° C et 20°C. Cette différence augmente pour être d'environ 35 p.100, 210 minutes après l'injection. Cet écart entre les valeurs moyennes de pourcentage d'augmentation reste de 30p.100 environ pendant les 150 minutes qui suivent, puis diminuent ensuite (fig.13 a).

De son côté, une température du bain de 42°C inhibe très légèrement l'oedème, on note une différence de 10p.100 entre les V.M.A.P.V.P. se rapportant aux rats traités à 20°C et 42°C. Cet écart est statistiquement non significatif.

3. 2.2. - Action de ces bains sur l'oedème provoqué par l'injection de carragénine.

Les deux premiers bains dans l'eau froide à 5°C ont eu pour effet d'exarcerber la réaction tissulaire à la carragénine (fig.14a). C'est ainsi que 60 minutes après l'injection, le pourcentage d'augmentation de volume est de 62 ± 8p.100 lorsque les rats ont été traités à 20° C, et de 84 ± 10p.100 lorsque les rats ont été traités à 5°C. Cet effet persiste pendant 3 heures puis

.../...

—— t° : 19°c.20z

------ t° : 4°c - 6°c

— — t° : 45°c

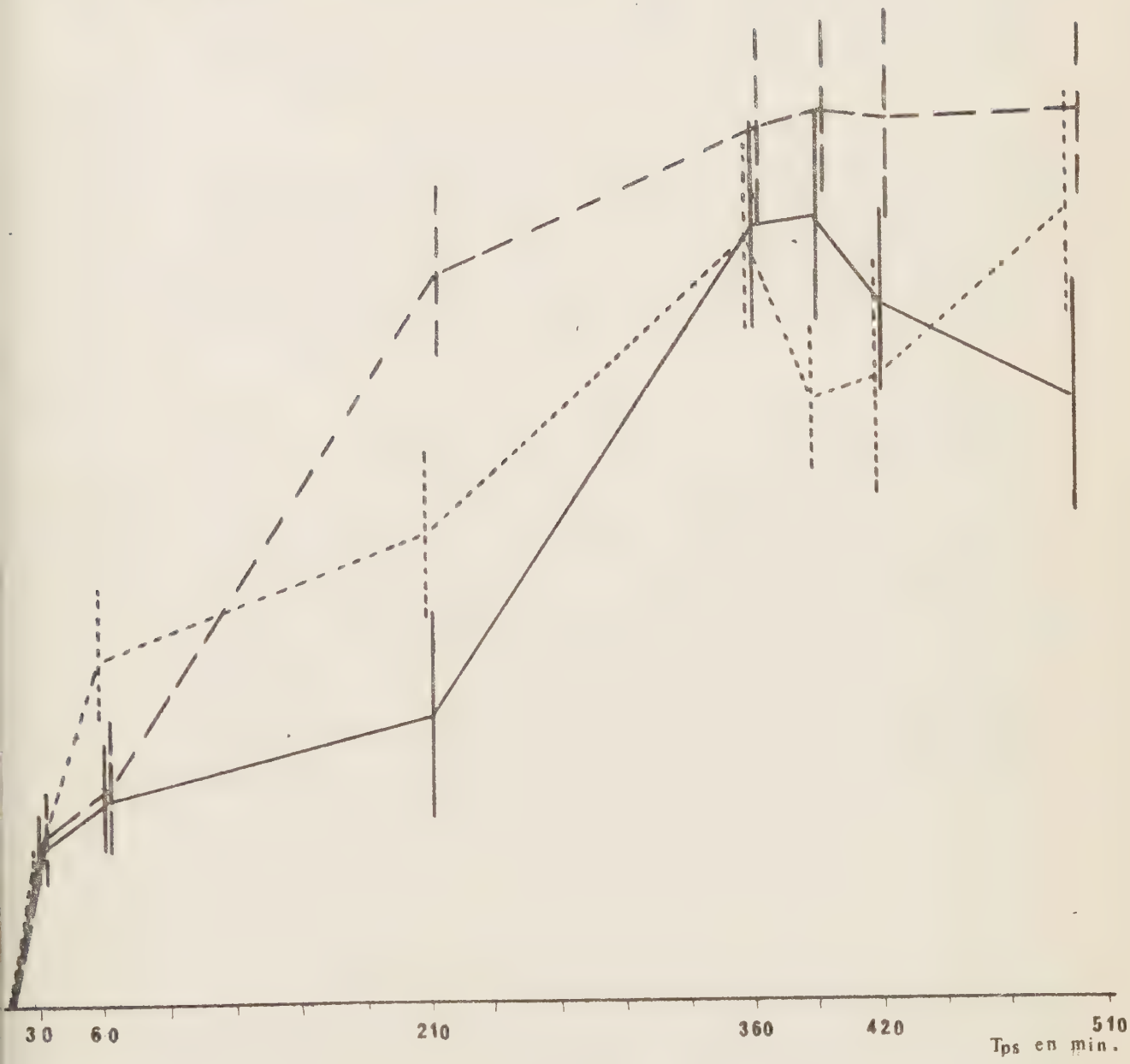

Fig.I4a. - Effet de la température des bains sur l'oedème provoqué par l'injection de 0,3ml de carragénine en solution.

s'estompe. Une diminution de l'oedème (28p.100) est observée 6 heures après l'injection de la substance phlogogène alors que deux mesures se sont succédées à 30 minutes d'intervalle.

Une nouvelle immersion, une heure et demie après, donne, au contraire, une augmentation du volume des pattes et la V.M.P.A.V.P. est de 124±18p.100 lorsque les rats sont traités à 20°C, et 154±17p.100 lorsque les rats sont traités à 5°C.

Lorsque les bains ont une température de 45°C, la réaction des tissus à la carragénine est la même qu'à 20° C pendant la première heure qui suit l'injection de la substance phlogogène. Mais ensuite, l'augmentation du volume des pattes traitées à 45° C devient supérieure à celle obtenue chez les rats traités à 20°C. Cette augmentation est constante et très importante: un écart de 70p.100 sépare les courbes représentant les V.M.P.A.V.P. 210 minutes après l'injection de carragénine. Cet écart est encore de 29p.100 420 minutes après l'injection.

3.3.-Discussion

Certains de ces résultats semblent s'opposer les uns aux autres. Il faut remarquer que les intervalles de temps séparant les mesures ont été irréguliers: deux mesures ont été effectuées pendant la première heure, la troisième mesure n'a été faite que 2 heures et demie après et elle a été suivie par un

.../...

intervalle, soit de 1 heure et demie, soit de 2 heures et demie avant la quatrième mesure. L'effet de l'immersion sur la réaction des tissus de la patte a pu se dissiper pendant les intervalles de temps de plus de 2 heures et transformer la réaction tissulaire.

Pour pouvoir faire la comparaison entre les résultats obtenus avec les deux substances phlogogènes, nous avons calculé la diminution du volume des pattes relative aux températures de 5° C et de 45°C par rapport à la température de 20°C -(Tableau 9b et fig. 13b - 14 b)

TABLEAU 9 b

Variation des V.M.P.A.V.P. par rapport à celles obtenues à la température de 20° C

ances gènes	Température de l'eau des bains	V.M.P.V.P. T° donnée - V.M.P.A.V.P. T° 20 C / V.M.P.V.P. T° 20°C x100 — Temps en minutes						
		30	60	210	300	360	420	510
sudat	42-45°C	-19	-12	-10	-21	-27	+ 2	
	5-7°C	-30	-33	-38	-33	-38	-11	
agénine	42-45°C	+ 3	+3,2	+ 15		+10	+20	+36
	4-6°C	- 4	+35	- 17		-1,3	-8,6	+19

..../...

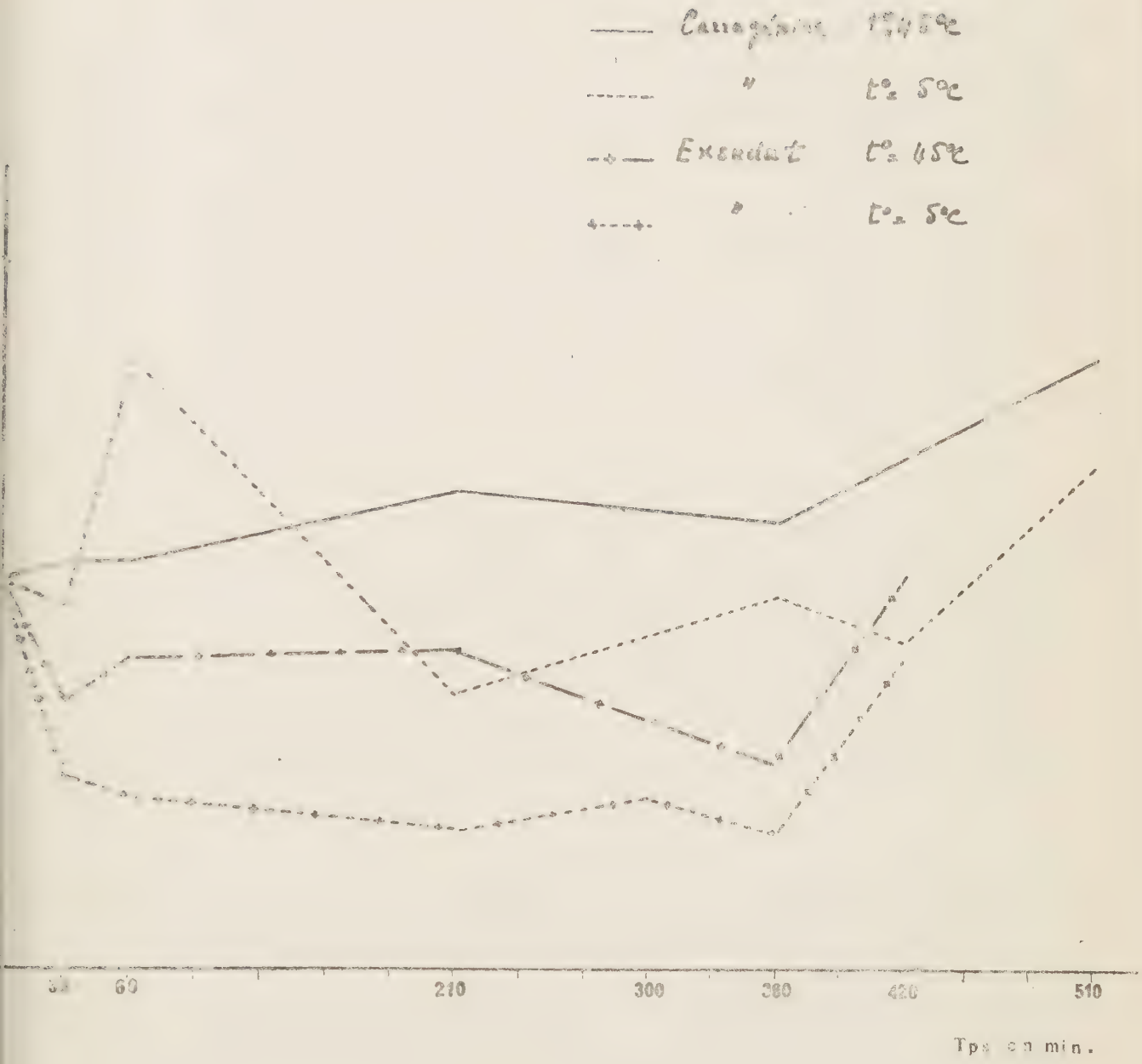

Fig.I3-I4b - Pourcentages d'inhibition ou d'augmentation des V.M.P.A.V.P. par rapport aux V.M.P.A.V.P. obtenues pour des températures de bains de 20°C .

- La comparaison des effets de bains froids, effectués à des intervalles réguliers, nous permet d'observer que le développement de l'oedème à l'exsudat est beaucoup plus sensible à l'effet inhibiteur d'immersions dans ces bains que ne l'est le développement de l'oedème à la carragénine. L'inhibition de l'oedème à l'exsudat est, en effet, d'environ 30p.100 pendant toute la durée de l'observation. Contrairement à l'oedème à l'exsudat, l'oedème à la carragénine subit deux exacerbations au début et à la fin de l'observation (30 et 20p.100), alors que l'inhibition de l'oedème, relevée deux heures après l'injection de la substance phlogogène, n'est que de 15p.100 et diminue ensuite.

Ce comportement de l'oedème à la carragénine est difficile à expliquer. A titre de comparaison, rappelons que l'hypothermie généralisée, provoquée par des drogues, par la section de la moelle épinière ou par des moyens physiques, exerce un effet inhibiteur sur certains oedèmes tels que l'oedème généralisé à l'ovalbumine (242) et l'oedème de la patte à la carragénine (11).

- Lorsque les bains ont une température de 45° C la réaction des tissus à la carragénine et à l'exsudat est également différente. L'immersion de la patte ayant reçu de la carragénine favorise l'augmentation du volume du membre (20p.100 puis 35 p.100), surtout à partir de la 6ème heure qui suit l'injection de la substance phlogogène, c'est-à-dire lorsque l'oedème atteint son maximum pour des bains à la température de 20° C. L'immersion de la patte ayant reçu de l'exsudat provoque une diminution de l'oedème surtout sensible trois ...../.....

heures et demie après l'injection de la substance phlogogène. On peut dire que les bains à la température de 45° C activent la vasodilatation et le passage de l'exsudat inflammatoire dans les tissus qui sont déjà le siège d'une réaction inflammatoire à la carragénine. Peut-être aussi entraînent-ils une libération accrue des médiateurs chimiques de l'inflammation (465) Il en résulte le développement d'un oedème important en comparaison de celui trouvé chez les animaux traités à 20°C. Alors que, dans le cas de l'oedème à l'exsudat, la libération des médiateurs, la vaso-dilatation et l'exosérose plasmatique sont inhibées, peut-être par blocage des médiateurs chimiques formés ou libérés au contact de la substance phlogogène.

En conclusion, il faut insister sur le fait que, expérimentalement, l'influence de la température des bains est à considérer parce que ses effets sont différents sur les oedèmes inflammatoires obtenus avec des substances phlogogènes différentes.

4 - Variations des réactions inflammatoires avec l'âge, le sexe et la race de l'animal.

L'importance et le développement de l'oe - dème de la patte provoqué par la carragénine ne varient pas avec la race des rats (Wistar, Long-Evans, Sprague-Dawley) ou le sexe, mais dépendent par contre de l'âge de ces animaux: les rats les plus jeunes sont ceux qui réagissent le mieux à cette substance phlogogène (11) L'oedème obtenu par injection d'adjuvant de Freund augmente chez le rat jusqu'à l'âge de 90 jours pour diminuer ensuite d'intensité. De plus, à partir de l'âge de 90 jours, le pourcentage d'animaux réagissant à

.../...

cette substance phlogogène est moindre (308).
En fonction de ces éléments, nous avons voulu savoir si l'âge ou le poids des rats des deux sexes avaient une influence sur l'oedème provoqué par l'injection de carragénine ou l'injection d'exsudat inflammatoire. Et, comparativement, nous avons repris ces expériences avec de l'adjuvant de Freund en étudiant, en plus, l'influence de deux races de rats -des rats Wistar et des rats Sherman- sur cette réaction inflammatoire

4.1. - Processus expérimental.

Les rats Sherman utilisés ont été obtenus par reproduction au laboratoire, ce qui nous permet d'assurer que les rats mâles et femelles ont le même âge. Ils ont été sevrés à l'âge de 21 jours. Le poids des rats mâles augmente plus rapidement que celui des rats femelles, comme le montre la figure 15. Les résultats trouvés sont d'ailleurs semblables à ceux notés par d'autres auteurs (531).

Les rats Wistar ont été fournis par l'élevage auquel nous avons recours habituellement. Nous avons déduit de leur poids, leur âge, d'après des travaux faits sur cette question (131) (531)

Les substances phlogogènes sont utilisées aux doses suivantes:
0,5ml d'adjuvant de Freund, 0,3ml de solution formolée de carragénine, 0,5ml d'exsudat ponctionné sur des poches granulomateuses provoquées par l'injection d'adjuvant 9 jours auparavant.

.../...

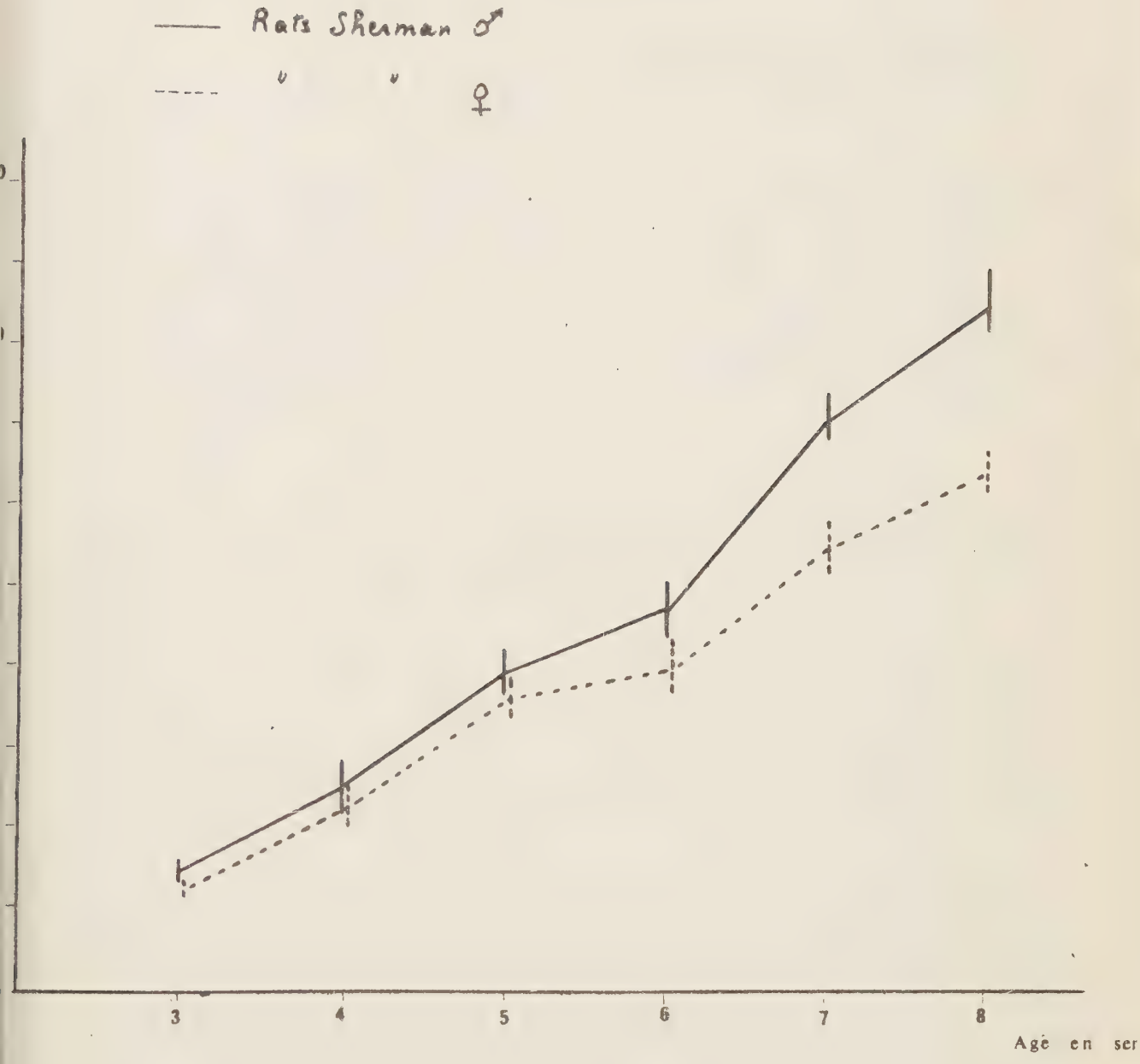

Fig.I5. – Courbes de croissance de 20 rats Sherman mâles et de 20 rats Sherman femelles.

4.2. - Résultats et commentaires.

4.2.1. - Substance phlogogène: Adjuvant de Freund.

Deux séries d'expériences ont été faites à un jour d'intervalle pour que les conditions de travail soient les plus semblables possible. Chaque série d'expériences porte sur des rats Wistar et Sherman de poids équivalent pour chaque sexe, les rats Sherman étant plus lourds que les rats Wistar de même âge.

4.2.1.1. - Les figures 16 et 17 représentant le pourcentage d'augmentation du volume des pattes pour des rats d'un poids de:

Rats Sherman mâles	133±10 grammes	soit 6 semaines
" " femelles	138± 5 grammes	soit 7 semaines
Rats wistar mâles	143± 2 grammes	soit 7 semaines
" " femelles	118± 5 grammes	soit 7 semaines

Les résultats obtenus chez les rats Wistar mâles et femelles et chez les rats Sherman femelles, âgés de 7 semaines, sont peu différents statistiquement, alors que les rats Sherman mâles, qui n'ont que 6 semaines, se sont montrés bien moins réactifs. Cette différence d'âge est sans doute à l'origine de la différence des résultats obtenus et reportés dans le tableau 10.

.../...

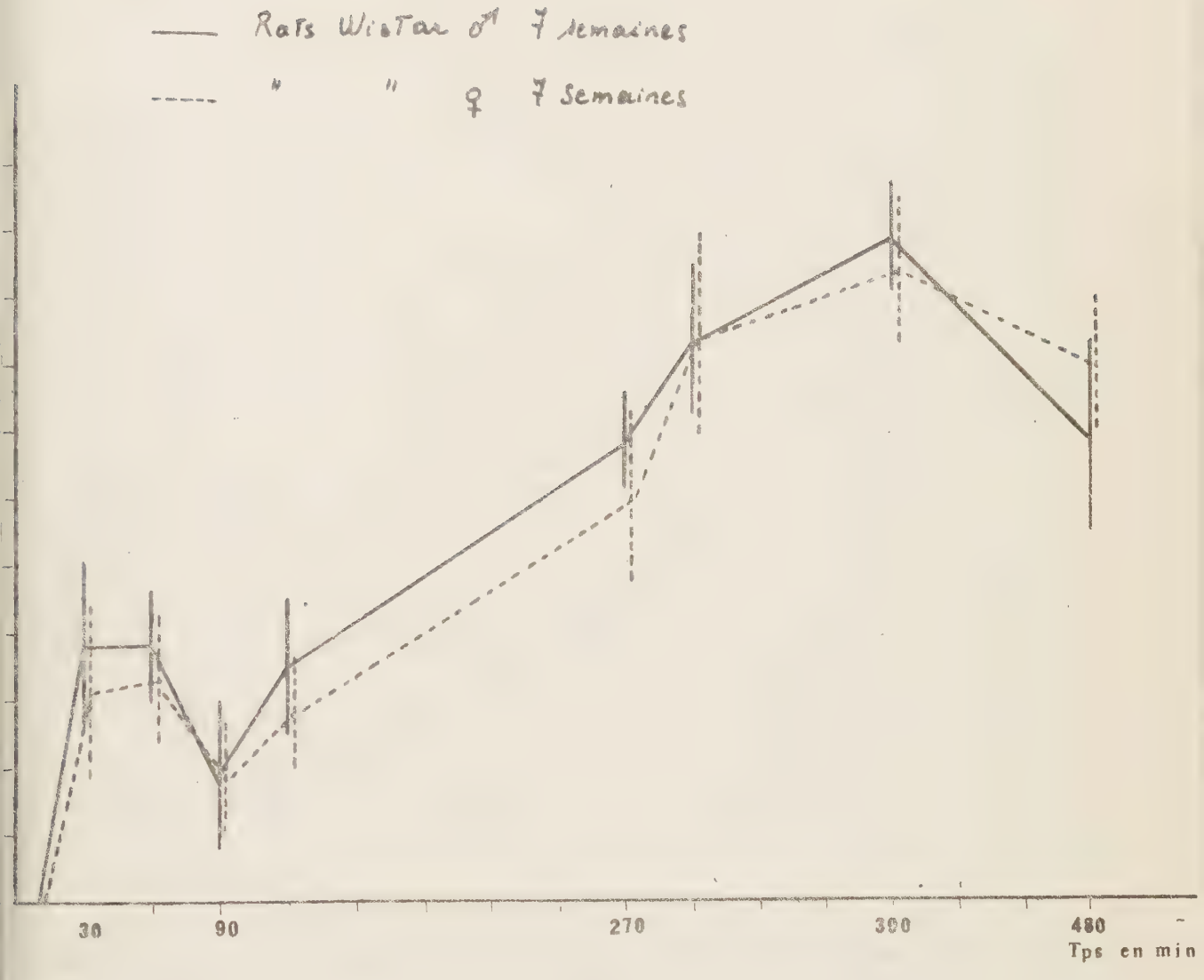

Fig.I6. - Effet du sexe sur l'oedème à adjuvant de Freund.
Les rats étudiés sont de race Wistar.

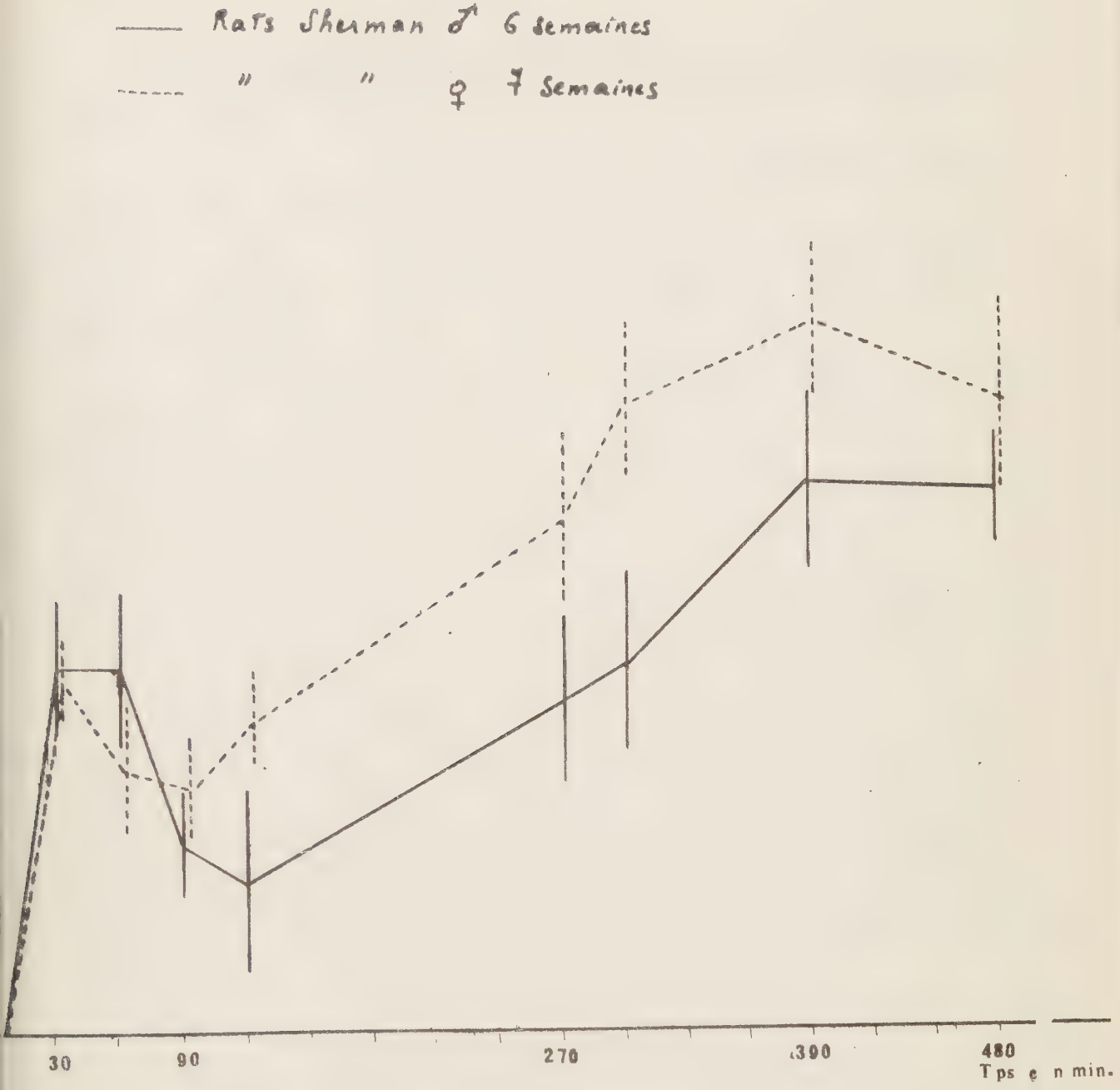

Fig.I7. - Effet du sexe sur l'oedème à adjuvant de Freund.
Les rats étudiés sont de race Sherman.

TABLEAU 10

Influence de l'âge et du sexe sur le développement de l'oedème de la patte

Substance phogogène utilisée pour obtenir l'oedème des pattes: adjuvant de Freund.

Race et sexe des animaux traités	Poids	Age en semaines	Nombre d'anim.	Pourcentage d'augmentation du volume de la patte							
				Temps en minutes							
				30	60	90	120	300	390	420	480
Wistar mâles	143±2	7	10	58±12			55±10	104±11	120±8		90±14
Femelles	125±5	7	10	51±13			48± 8	104±15	115±11		101±10
Sherman mâles	133±10	6	10	68±10			34±14	69±14	98±15		97±9
Femelles	138±5	7	10	66±6			60±72	111±12	124±12		112±15
Wistar mâles	276±9	15	10	79±13	67± 8	70± 6	76±6	134±15		138±14	
Femelles	213±3	15	10	61±8	66±11	73± 8	78±9	128±14		138±11	
Sherman mâles	256±11	15	10	78±18	74±10	58±11	64±11	127±11		160±8	
Femelles	200±8	15	10	66±12	52±8	51±10	66±7	120±17		145±15	

4.2.12 - Les résultats représentés sur les figures 18 et 19 et dans le tableau 10 font apparaitre que la race et le sexe n'ont pas d'action, à âge égal sur l'importance globale de la réaction inflammatoire aiguë des tissus à l'adjuvant de Freund lorsque les rats sont âgés de 15 semaines. Il faut toutefois re-

/.../...

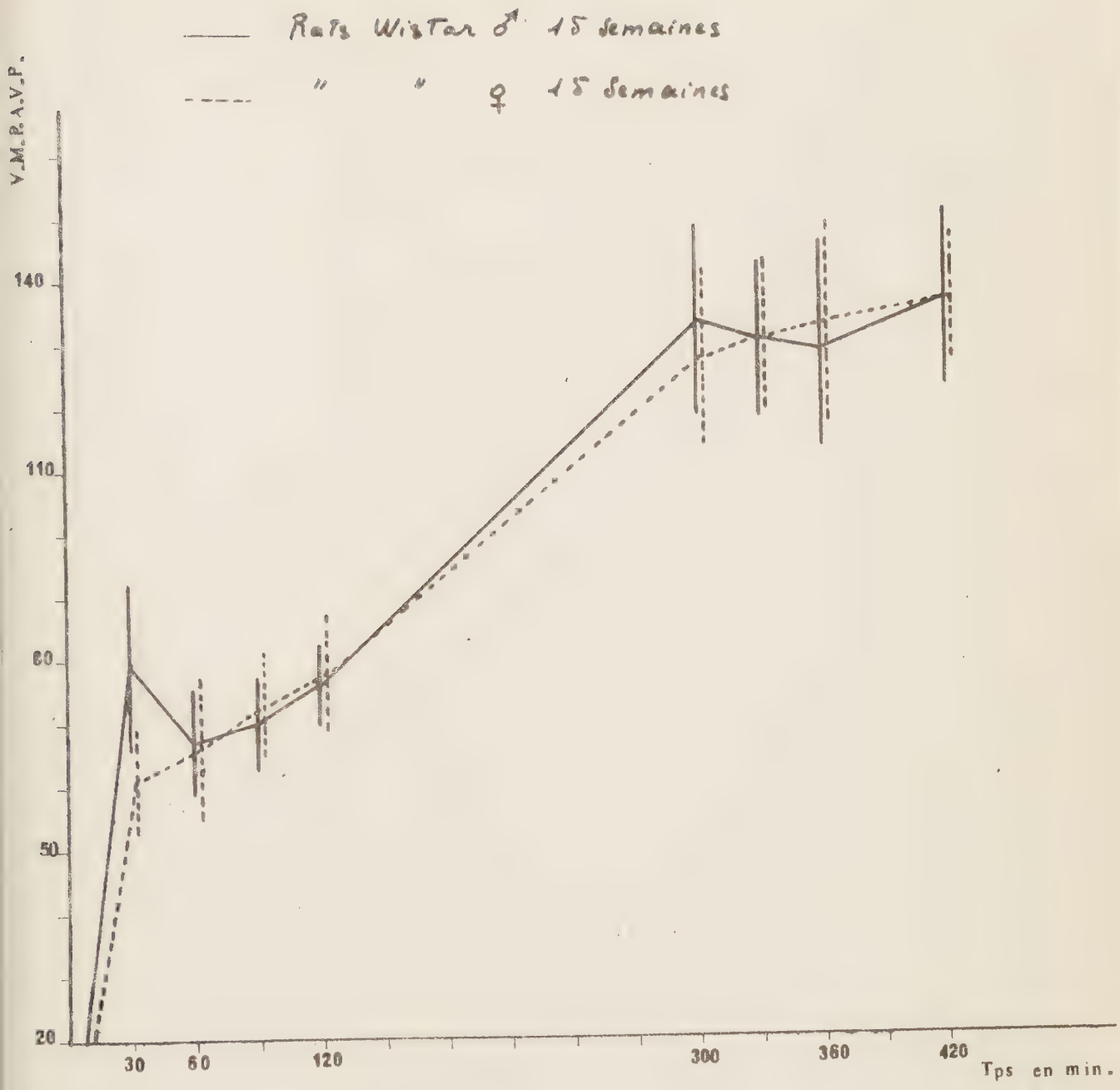

Fig.I8. - Effet du sexe sur l'oedème à adjuvant de Freund.
Les rats étudiés sont de race Wistar.

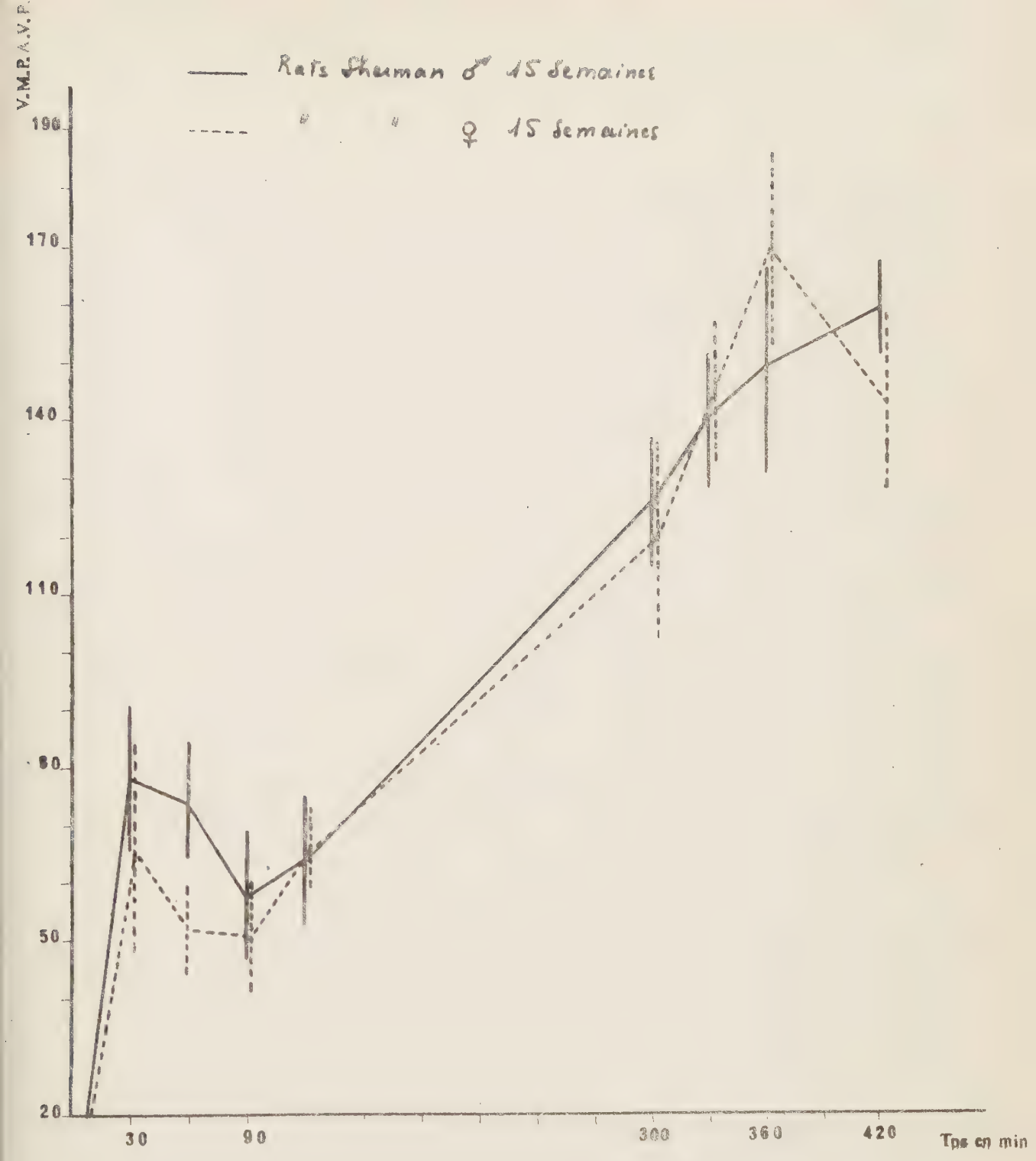

Fig.I9. – Effet du sexe sur l'oedème à l'adjuvant de Freund.
Les rats étudiés sont de race Sherman.

marquer que le profil des courbes, représentant le pourcentage d'augmentation de volume des pattes des rats Sherman mâles et femelles, diffère en certains points de celui des courbes obtenues à l'aide des V.M.P.A.V.P. se rapportant aux rats Wistar mâles et femelles. En effet, une heure et une heure et demie après l'injection de l'adjuvant, les V.M.P.A.V.P. des rats Sherman mâles sont de 74 et 58 p.100 $\pm$ 10 et celles des rats Sherman femelles de, respectivement, 52 et 51 p.100 $\pm$ 10, alors que les V.M.P.A.V.P. des rats Wistar mâles et femelles sont, pour les mêmes intervalles de temps, d'environ 65 p.100 et 70p.100 $\pm$ 10. L'importance de l'inflammation chez les rats Sherman diffère également quelque peu de celle trouvée chez les rats Wistar à la 360ème minute de l'observation. Les V.M.P.A.V.P. sont de 150 $\pm$ 18 p.100 chez les rats Sherman mâles et de 171 $\pm$ 17 p.100 chez les rats Sherman femelles, alors que ces valeurs sont d'environ 130 $\pm$ 15 p.100 chez les rats de race Wistar. Egalement, à la 420ème minute, les V.M.P.A.V.P. trouvées chez les rats de race Wistar et les rats Sherman femelles sont peu différentes, alors que celles obtenues à partir des rats Sherman mâles deviennent plus importantes: l'écart entre les courbes est en effet dans ce cas-ci de 20p.100.

Si l'on compare les résultats obtenus avec des rats de poids différents, la réaction est beaucoup plus importante pour des rats d'âge et de poids supérieurs que pour des rats plus légers et plus jeunes. Cette différence apparaît 90 minutes après l'injection de l'adjuvant et varie, environ, de 15 p.100 à 25 p.100.

..../...

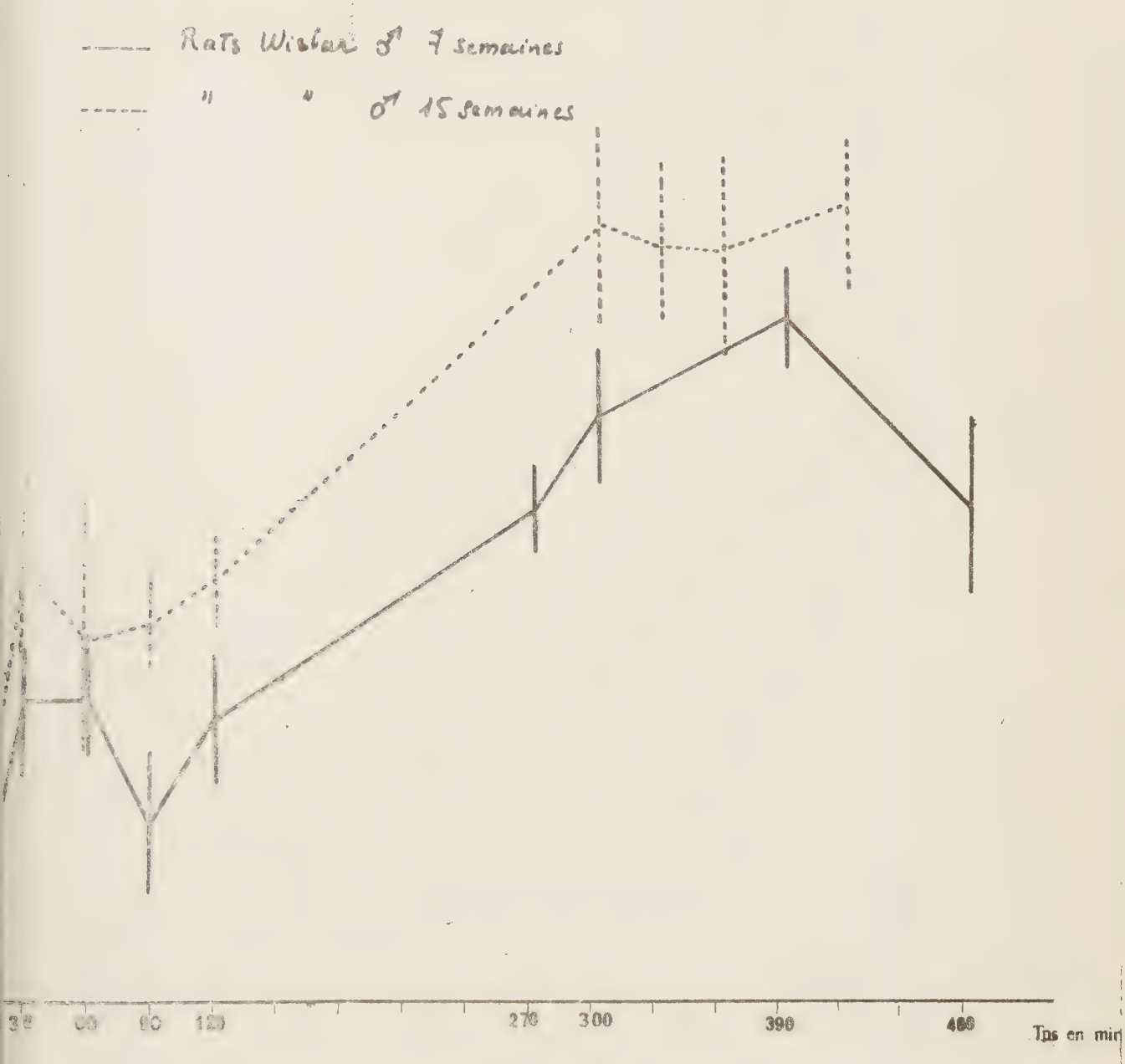

Fig.16-18a. - Effet de l'âge sur l'oedème à adjuvant de Freund.
Les rats étudiés sont de race Wistar et de sexe mâle .

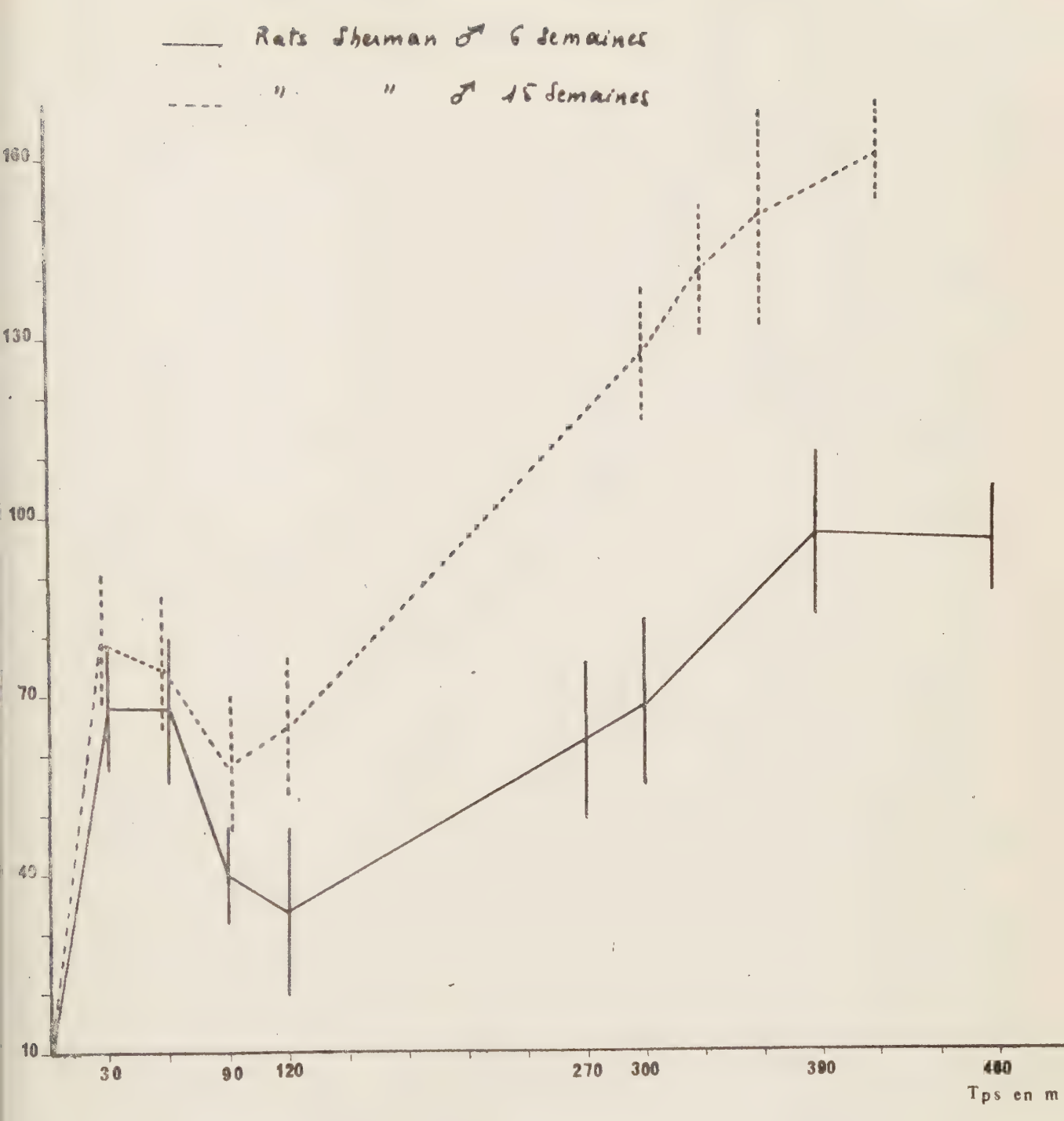

Fig.I7-I9a. - Effet de l'âge sur l'oedème à adjuvant de Freund.
Les rats étudiés sont de race Sherman et de sexe mâle .

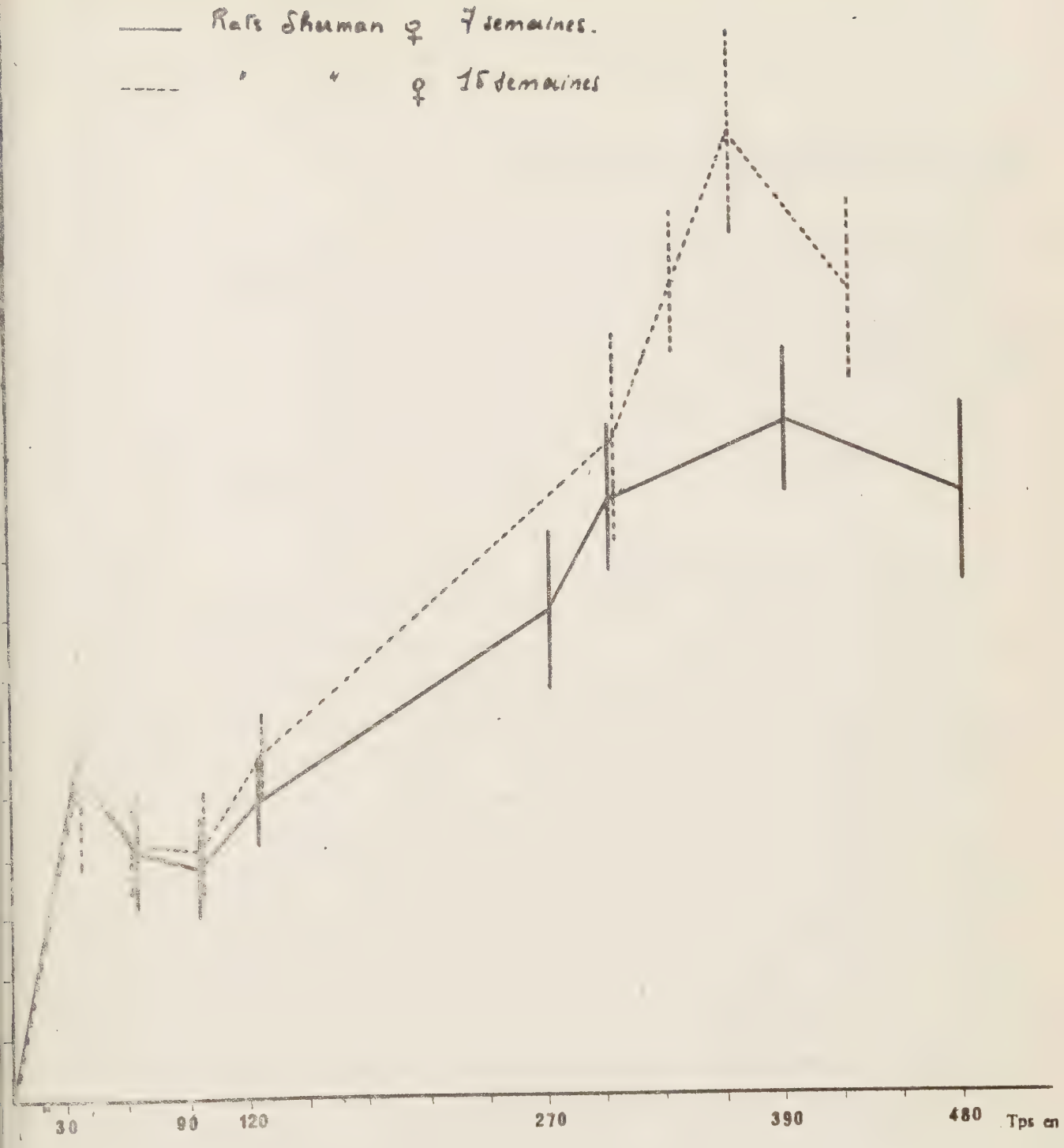

Fig.I7 -I9b. - Effet de l'âge sur l'oedème à adjuvant de Freund.
Les rats étudiés sont de race Sherman et de sexe femelle .

4.2.2. - Substance phlogogènes: Carragénine

Deux séries de rats Sherman d'environ 6 semaines et demie et deux séries de rats de même race d'environ 10 semaines sont traitées avec 0,3ml de carragénine en solution et étudiées simultanément (fid.20 et 21), chaque série étant constituée de 10 rats de même sexe mâle ou femelle.LesV.M.P.A.V.P. calculées d'après les volumes obtenus sont reportées dans le tableau 11

Le sexe de l'animal n'a pas d'influence sur la réactivité des tissus à la carragénine, ce que traduit le graphique 21. Les deux courbes relatives au pourcentage d'augmentation de volume des pattes des rats, âgés d'environ 6 semaines, se recouvrent presque. Au contraire, les courbes du graphique 22 sont dissemblables et les V.M.P.A.V.P. obtenues avec les rats mâles sont inférieures à celles obtenues avec les rats femelles. C'est ainsi que, 30 minutes après l'injection de carragénine, la différence entre les deux courbes est de 15p.100, 60 minutes après, elle est de 24p.100, et cet écart se maintient pendant presque toute la durée de l'observation. Cette différence de réaction des deux lots de rats pourrait être due à une légère différence de l'homogénéité des animaux, le poids des Sherman mâles variant de 16 grammes en plus ou en moins par rapport au poids moyen de 254 grammes. De plus, si l'on compare les augmentations de volume obtenues chez les rats des deux sexes âgés respectivement de 6 semaines et demie et 10 semaines, les

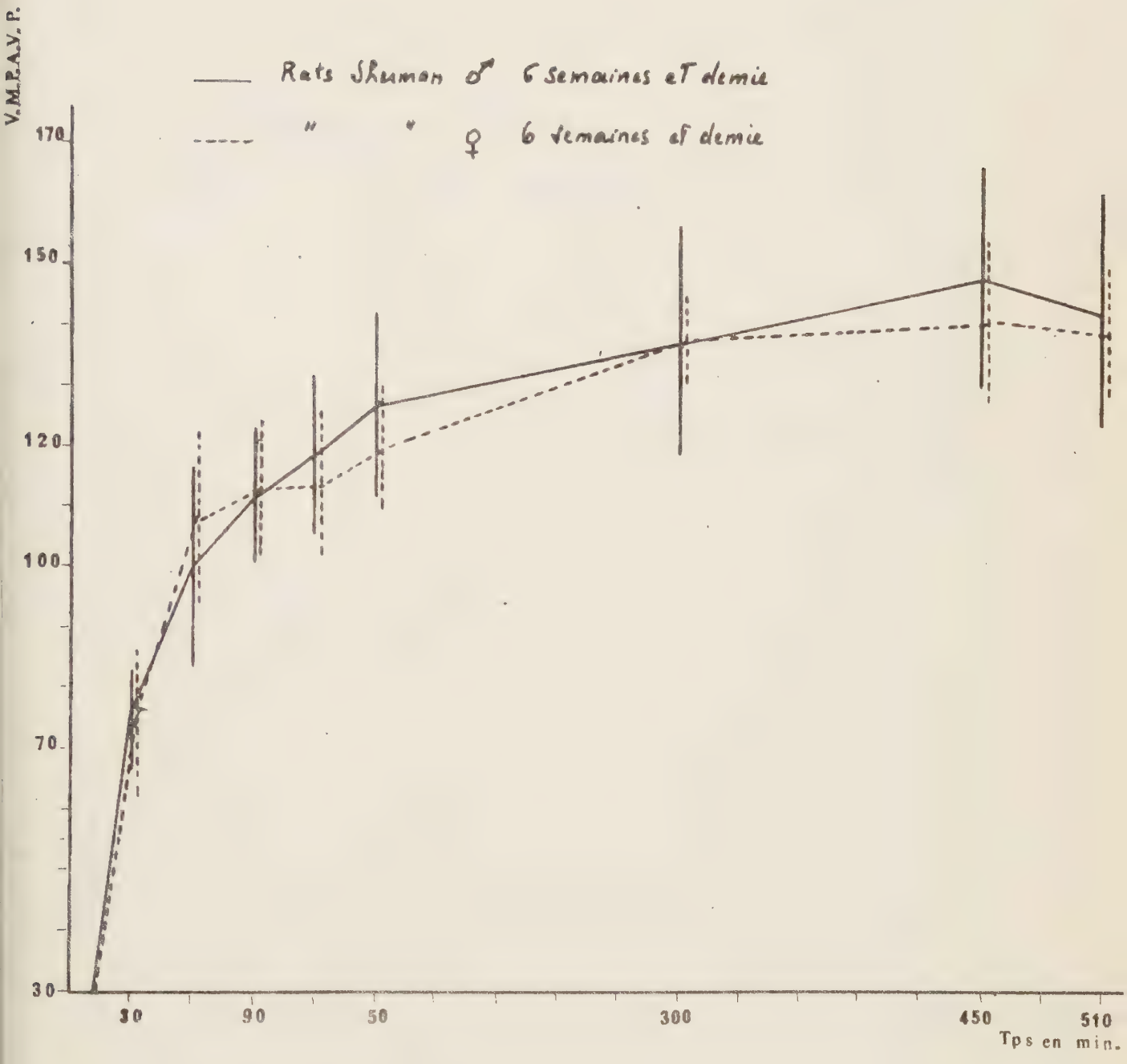

Fig.20. - Effet du sexe sur l'oedème à la carragénine.
Les rats étudiés sont de race Sherman .

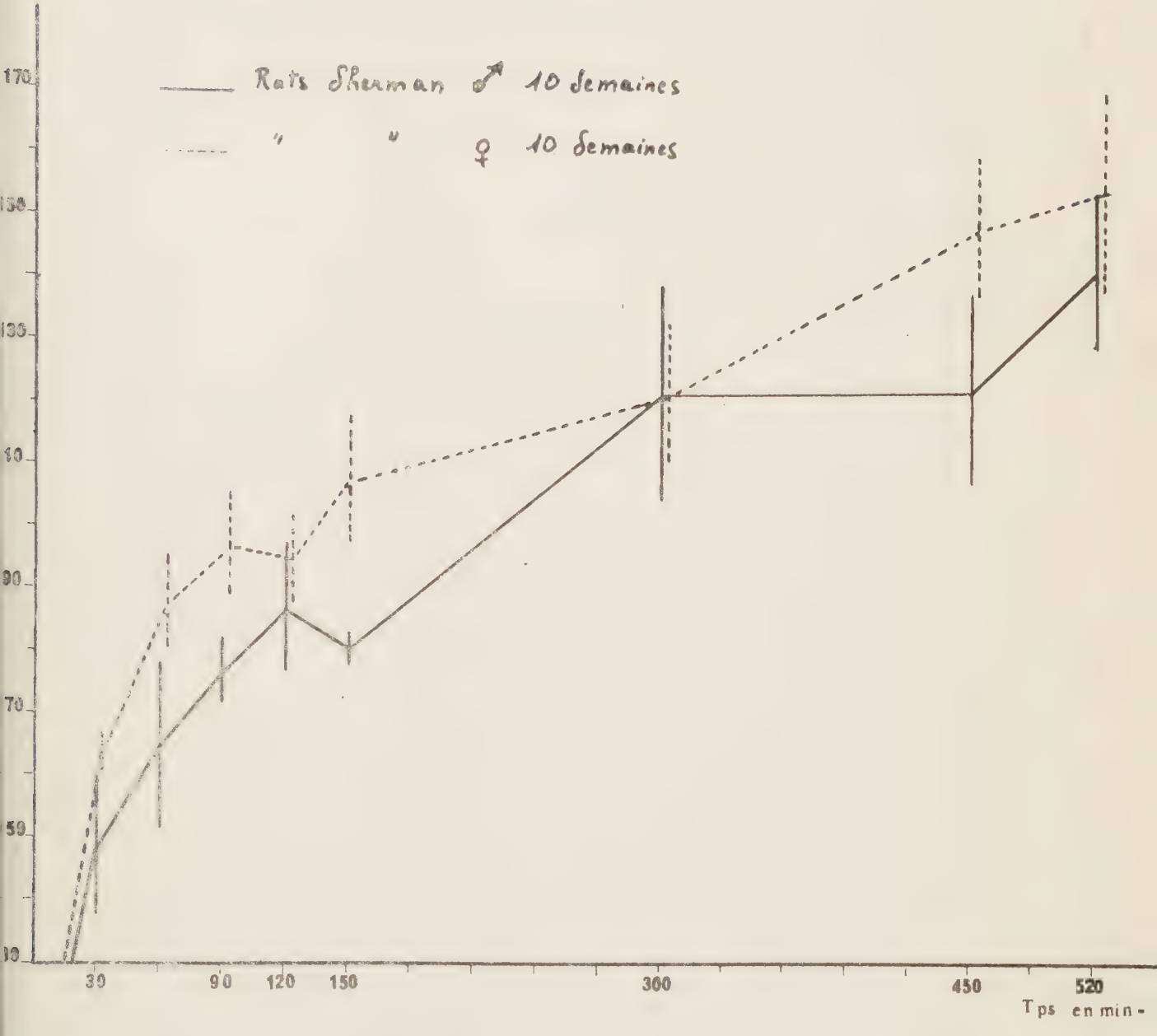

Fig.2I. - Effet du sexe sur l'oedème à la carragénine.
Les rats étudiés sont de race Sherman.

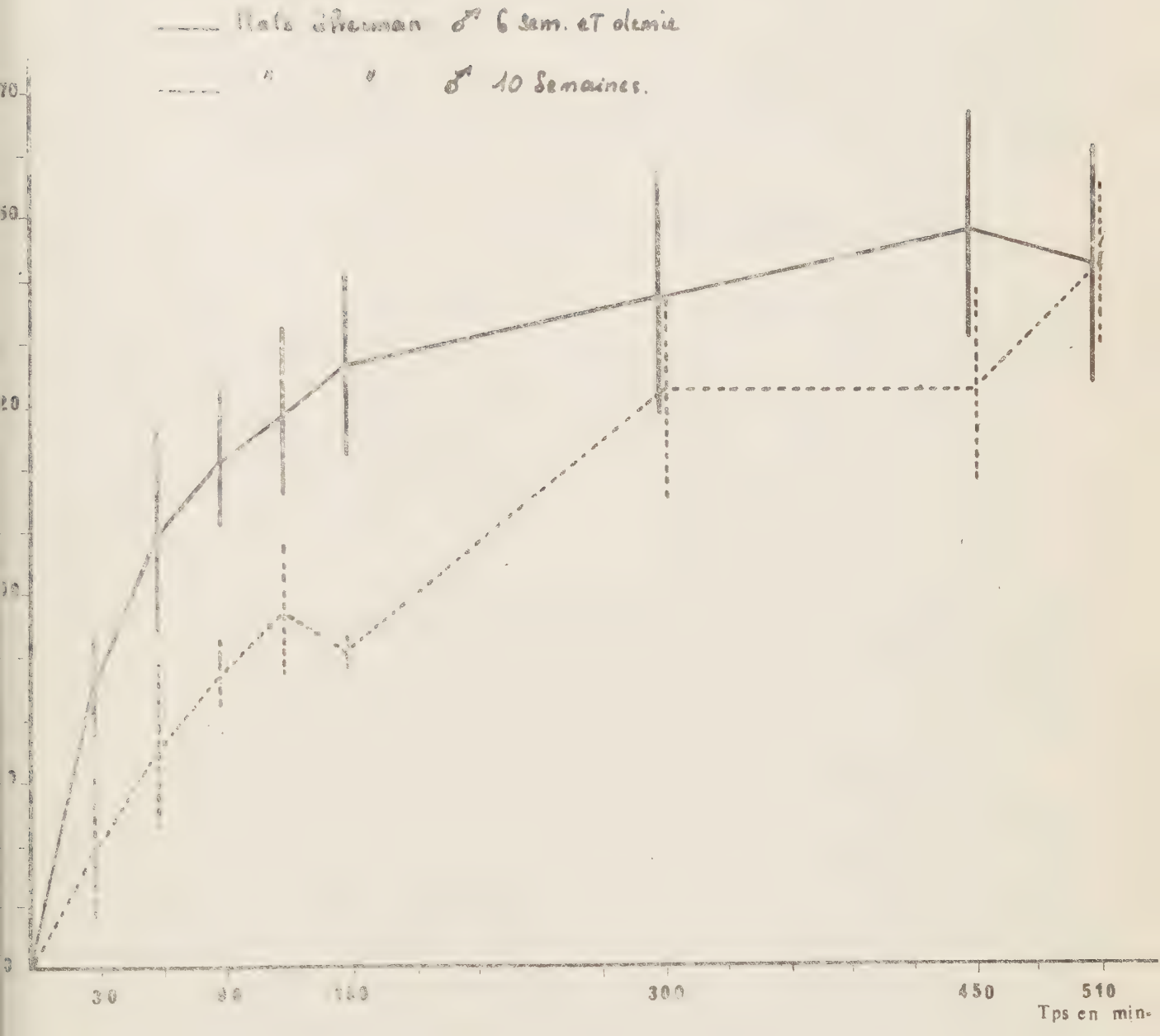

Fig.20 -2Ia. - Effet de l'âge sur l'oedème à la carraghénine.

Les rats étudiés sont de race Sherman et de sexe mâle.

rats les plus jeunes sont plus réactifs que les rats les plus âgés, à l'inverse des résultats obtenus avec l'adjuvant de Freund. En effet, un écart de 20 à 30p.100 sépare la courbe relative aux rats Sherman mâles, âgés de 10 semaines, de celle se rapportant aux rats de même sexe et âgés de 6 semaines et demie

4.2.3. - Substance phlogogène: Exsudat

Deux séries de rats Sherman, d'environ 6 semaines et demie, et deux séries de rats de même race de 9 semaines, sont constituées par 10 animaux de même sexe (mâle ou femelle). Ces animaux reçoivent 0,5ml d'exsudat. Les V.M.P.A.V.P. calculées d'après les volumes obtenus sont reportées dans le Tableau 11.

Les deux courbes représentant les rats âgés de 6 semaines et demie mâles et femelles (fig.22), sont peu différentes l'une de l'autre. L'augmentation de volume des pattes est moins accusée que lors des résultats précédemment recueillis (fig.9 et 8) et, surtout la réaction inflammatoire secondaire est à peine marquée. Chez les rats mâles, le pourcentage d'augmentation de volume varie de 80 à 69 p.100, pendant les 300 premières minutes de l'observation, pour diminuer ensuite à 47 p.100. Chez les rats femelles, le pourcentage d'augmentation de volume est maximum pendant les 150 premières minutes (88 à 76p. 100) et diminue ensuite progressivement. La réaction inflammatoire est beaucoup plus accentuée; au contraire, chez les rats mâles âgés de 9 semaines (fig.23), le pourcentage d'augmentation atteint 105p.100 après 2 heures d'observation et se maintient aux environs de

.../...

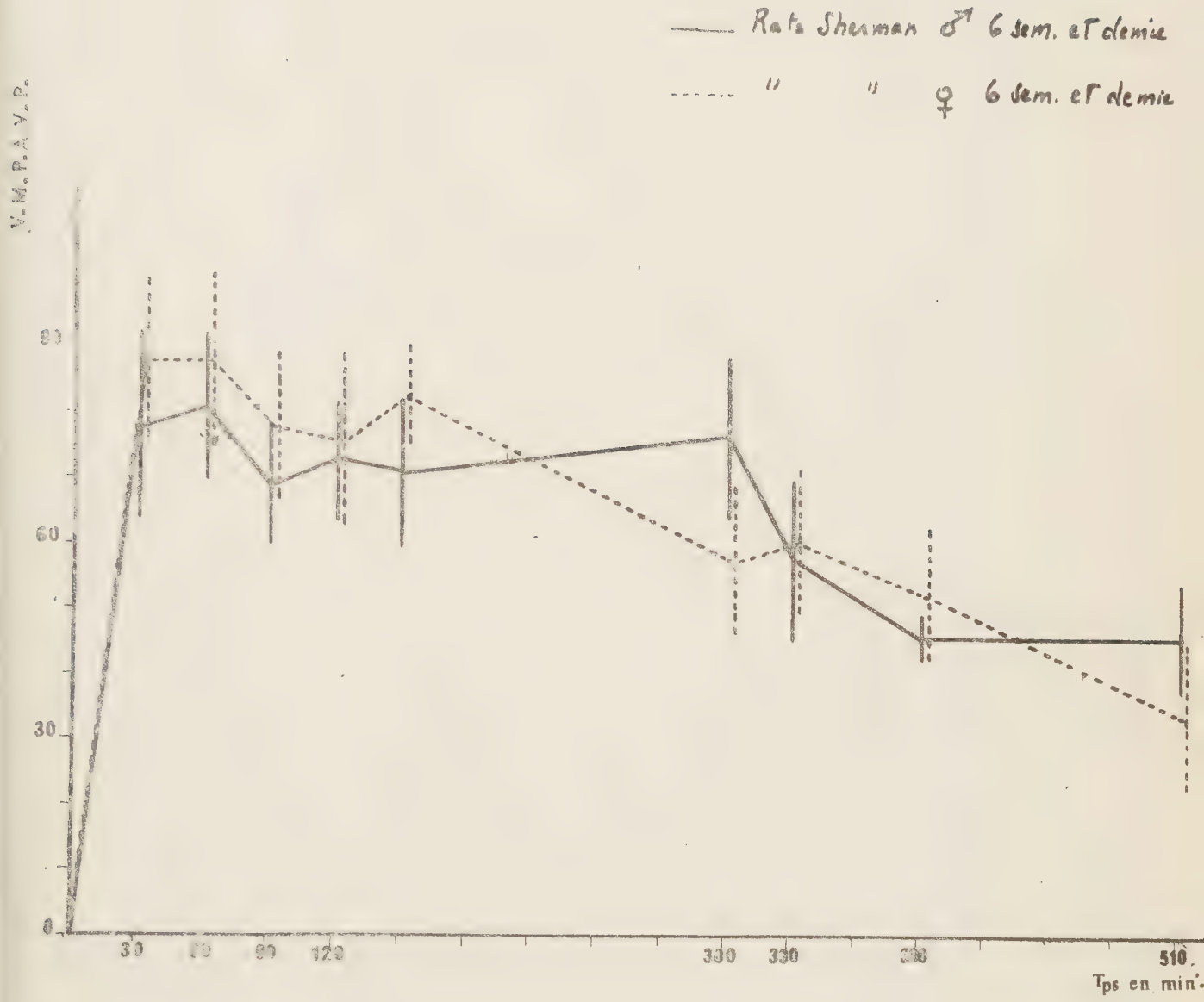

Fig.22. – Effet du sexe sur l'oedème à l'exsudat .
Les rats étudiés sont de race Sherman .

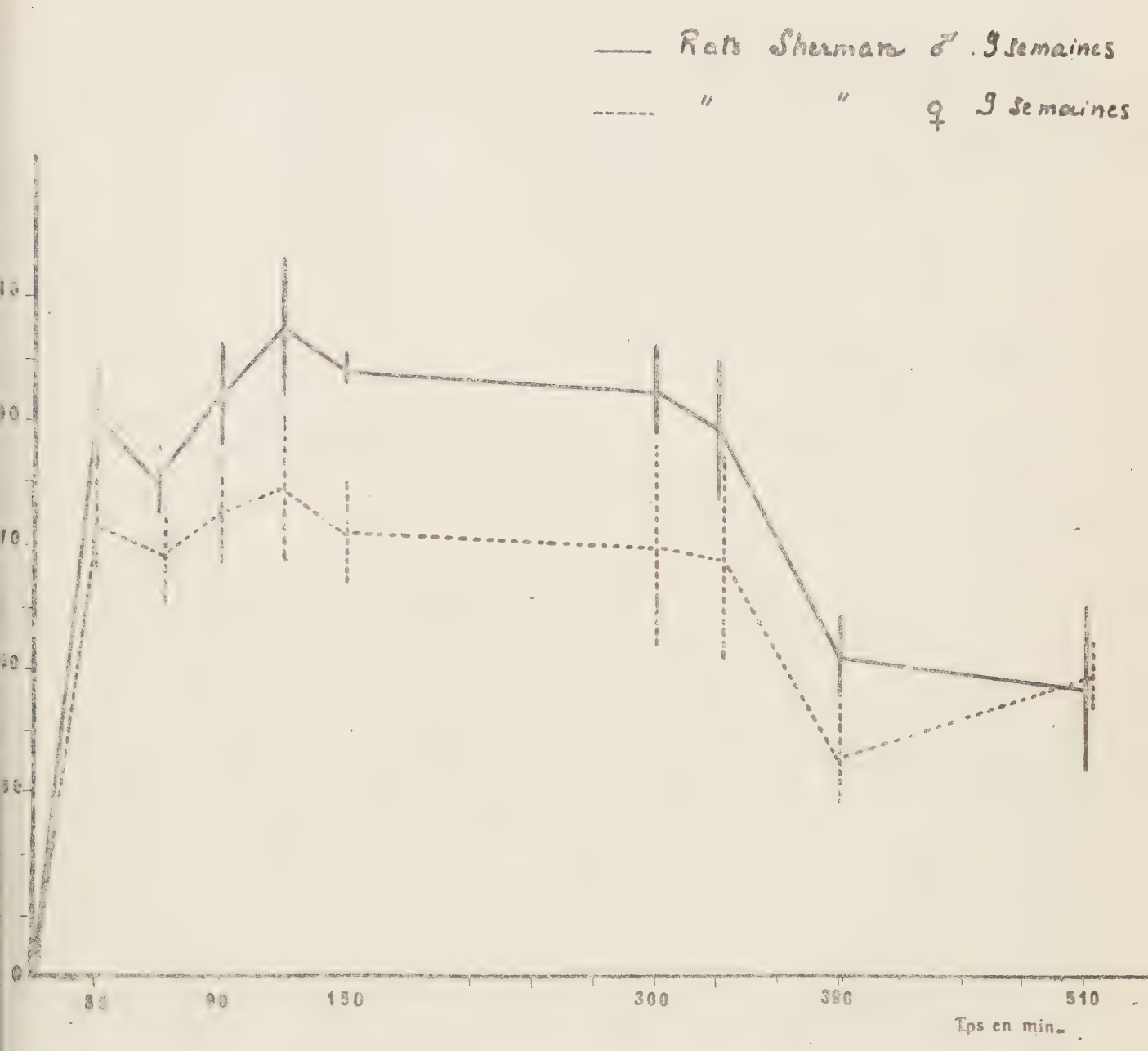

Fig.23. - Effet du sexe sur l'oedème à l'exsudat.
Les rats étudiés sont de race Sherman .

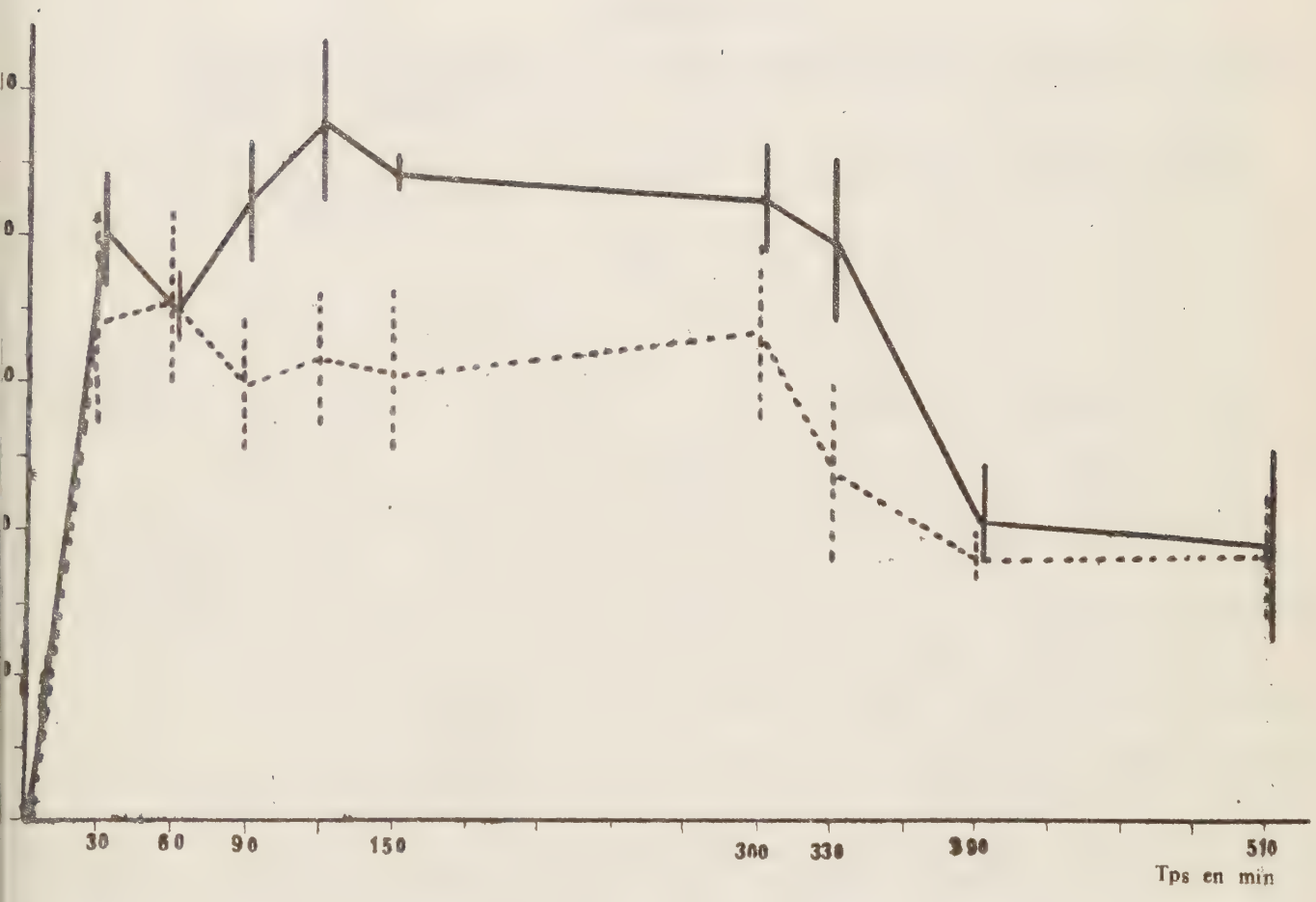

Fig.22-23a - Effet de l'âge sur l'oedème à exsudat .
Les rats étudiés sont de race Sherman et de sexe mâle .

95 p.100, pendant 180 minutes, pour diminuer ensuite brusquement et tomber à 52p.100. Les rats femelles, âgés de 9 semaines, ont réagi différemment et la courbe obtenue ressemble à celles tracées à l'aide des V.M.P.A.V.P. obtenues chez les rats de 6 semaine et demie. Les rats femelles nous ont donc paru moins réactifs que les rats mâles.

TABLEAU 11

Influence de l'âge et du sexe sur le développement de l'oedème de la patte.

Substances phlogogènes utilisées pour provoquer l'oedème des pattes de rat: - carragénine dans une solution aqueuse de formol à 2p.100

- Exsudat ponctionné sur des poches granulomateuses formées 9 jours auparavant.

Substances phlogogènes	Âge des animaux en semaines	Sexe	Nombre d'animaux	V.M.P.A.V.P. temps en minutes					
				30	60	120	150	300	510
Carragénine 0,3ml par patte	10	mâles	10	50±11	65±13	87±7	108±10	120±17	142±10
	10	femelles	10	64± 3	88± 7	95±10	81±2	120±10	155±16
	6 ½	mâles	10	75± 8	100±16	119±12	127±15	138±19	143±19
	"	femelles	10	75±12	108±14	114±12	120±10	138±7	139±10
Exsudat 0,5ml par patte	9	mâles	10	90± 8	80± 5	105±11	98±2	95±7	47± 11
	"	femelles	10	73± 7	68±8	79±11	72±8	70±16	48±16
	6 ½	mâles	10	78±14	81±11	73 ±9	71±11	77±12	46± 8
	"	femelles	10	88±12	88±13	76±13	99±7	58±11	34±11

.../...

- Conclusion.

L'âge des animaux a une grande importance sur le développement de la réaction inflammatoire aiguë, quelle que soit la substance phlogogène administrée, il a également une grande importance sur les variations qui apparaissent dans la concentration des divers constituants des tissus subissant l'inflammation (176).

Nous basant sur ces résultats, nous avons, dans nos expériences, essayé de travailler le plus possible sur des rats mâles d'un poids de 200 et 240 grammes, c'est-à-dire âgés de 8 à 9 semaines.

5 - Etude du choc à l'insuline sur l'oedème provoqué par l'exsudat.

Une agression quelconque, capable de rompre l'équilibre du milieu intérieur, étant susceptible d'agir sur la réaction inflammatoire des tissus à un irritant, nous avons choisi pour étudier ce phénomène l'insuline qui, injectée à une certaine dose, provoque une réaction d'alarme chez les animaux qui la reçoivent (494) (496). Si cette hormone est reconnue, par certains auteurs, pour avoir un potentiel inflammatoire (506), exacerbant, par exemple, les scléroses multiples (555) et sensibilisant le rat à l'inflammation provoquée par le dextran, le glycogène ou le blanc d'oeuf (323); elle est reconnue au contraire, par d'autres auteurs, pour inhiber les réactions

.../...

allergiques et inflammatoires (177), diminuant la formation du tissu granulomateux, et plus précisément le développement des lésions provoquées par l'adjuvant de Freund (290) (344), à cause, peut-être, de son pouvoir modificateur sur la dynamique conjonctive (513) (323). Les mécanismes de ces effets amplificateurs ou inhibiteurs sont mal connus. Il est possible que l'effet inhibiteur soit dû à l'action glycorégulatrice de l'insuline, cette action étant, d'une part, l'origine directe de l'inhibition de la formation des composés polysaccharidiques, complexes indispensables dans le développement du foyer inflammatoire (125), et, d'autre part, l'origine indirecte de la sécrétion des hormones cortico-surrénaliennes anti-inflammatoires, les glucocorticoïdes (504) (555).

5.1. - Processus expérimental

Pour faire cette étude, nous avons utilisé 20 rats Sherman femelles d'un poids de 170 à 200 grammes. 10 rats ont reçu 1 unité d'insuline intra-péritonéalement. 30 minutes après ce traitement, une injection de 0,5ml d'exsudat a été faite dans l'aponévrose plantaire de la patte gauche de chacun des 20 rats. Les résultats sont reportés sur la figure 24 et dans le tableau 12.

5.2. - Résultats

L'effet de choc a été apparent sur les 10 rats traités par l'insuline une heure à une heure et demie après l'injection du médicament: les animaux

.../...

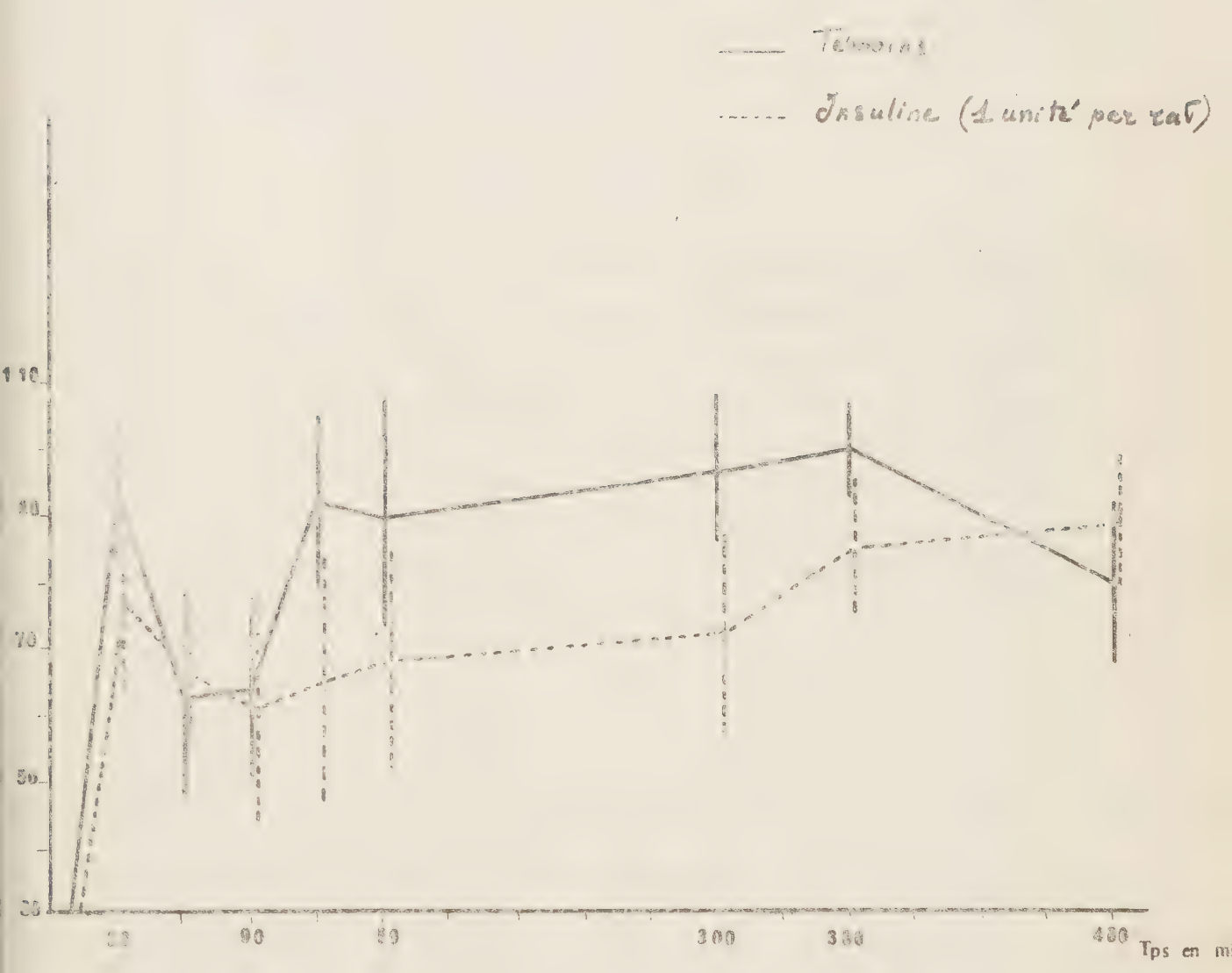

Fig. 24. – Effet de l'insuline sur le développement de l'œdème à l'exsudat.

se trainaient dans leur cage et étaient extrêmement faibles. La réaction inflammatoire des tissus à l'exsudat, chez ces rats, n'a été inhibée que 2 heures après l'injection de l'insuline, comme on peut le voir sur le graphique 24 et dans le tableau 12. Cette inhibition a été environ de 20p.100 pendant 3 heures et a diminué ensuite.

5.3. - Conclusion.

L'injection d'insuline provoque donc une diminution de l'oedème inflammatoire produit par l'administration d'exsudat dans l'aponévrose plantaire du rat, et, cette inhibition survient 1 demi-heure à 1 heure après l'état de choc. Ce temps pourrait correspondre au temps nécessaire à l'augmentation dans le sang, sous l'action de l'hypoglycémie, du taux des corticoïdes et en particulier du taux d'hydrocortisone (555).

.../...

TABLEAU 12

Effet de l'insuline et de la surrénalectomie chimique et chirurgicale sur l'oedème de la patte

cement par rats	Substance phlogogène	V.M.P.A.V.P. Temps en minute						
			30	60	120	300	360	450	480
	Exsudat	10	94±10	63±15	92±13	97±11	100±7		80±12
ction e unité suline* rat		10	77±13	66±10	65±18	72±15	85±10		89±10
énalec- e chi- cale		9	127±14	121± 8		97±14	103±14	107±13	
tion suline nité par rat)		10	63±13	65±11		68±10	51±9	51±13	
énalec- chirur- e et tion d' ine(1u. r rat)		20→10	101±18	132±14		98±11	94±15	82±11	
		12	108±10	100± 7	100±10		84±14		78±10
nalec- - rurficale		12	101±11	102± 8	98±16		126±16		109±15
mique pyrone)		12	98±15	100±11	113±8		82±18		62±9
	Carragé- nine	12	42±6	72±9	71±8	111±14	115±18		126±21
nalecto- urgicale		12	83±10	83±9	102±12	151±9	136±9		142±16
que opyrone)		12	73±7	84±12	84±9	124±15	125±16		123±18

6 - Effet de la surrénalectomie sur l'oedème à la carragénine et à l'exsudat

Comme nous l'avons rappelé dans notre partie générale, les hormones produites par la médullo et la cortico-surrénale jouent un rôle très important dans la défense de l'organisme contre tout agent agresseur. Inversement, l'ablation des surrénales entraîne une diminution de la résistance de l'organisme aux agressions en général et au processus inflammatoire en particulier (497). L'action de la surrénalectomie sur l'efficacité des médicaments est souvent étudiée pour permettre de connaître le mécanisme d'action de ces substances qui peuvent ne pas avoir elles-mêmes d'action spécifique , mais peuvent agir en provoquant la sécrétion des hormones surrénaliennes (139).

Pour étudier l'effet de la surrénalectomie sur l'oedème provoqué par injection d'exsudat ou de carragénine, la surrénalectomie a été effectuée de deux façons :

- Surrénalectomie chirurgicale totale
- Surrénalectomie chimique partielle, avec administration de métopyrone.

La métopyrone inhibe, rappelons le, essentiellement la biosynthèse du cortisol, de la corticostérone et un peu celle de l'aldostérone. L'équilibre entre glucocorticoïdes et minéralo-corticoïdes est donc détruit. C'est ainsi qu'il a été démontré (564) que l'injection de métopyrone, effectuée en même temps que l'injection d'adjuvant de Freund, favorise l'apparition d'arthrite, celle-ci étant considérée comme

.../...

une réaction d'hypersensibilité cellulaire. Mais si le traitement est fait quelques jours avant l'injection de l'adjuvant, la formation des stéroïdes actifs du moint de vue immunologique étant bloquée, la réaction des tissus de l'animal à la substance phlogogène est inhibée (564).

6.1. - Processus expérimental.

La surrénalectomie bilatérale est effectuée par voie dorso-lombaire, 3 jours avant l'injection de la substance phlogogène. Ce délai de 3 jours, entre la surrénalectomie et le traitement de l'animal par la substance phlogogène, a été choisi d'une part pour permettre à l'organisme du rat de réparer certains dommages causés par l'opération et de trouver un nouvel équilibre intérieur, d'autre part afin d'éviter que les surrénales accessoires ne se développent et ne deviennent fonctionnelles.

La métopyrone a été utilisée diluée dans l'huile de vaseline, à la dose de 10mg par Kg. Deux injections sont faites dans le péritoine de l'animal, 24 heures, puis 1 heure avant le traitement par l'exsudat ou la carragénine.

Tous les animaux, rats traités à la métopyrone et rats surrénalectomisés, ont eu pour eau de boisson, un soluté de NaCl à 9p.1000. Chaque groupe de rats est constitué par 12 individus mâles. Chaque animal reçoit 0,5ml d'exsudat en 0,3ml de solution de CARRagénine, dans l'aponévrose plantaire de la patte postérieure gauche.

.../...

Les résultats sont reportés dans le tableau 12 et traduits sur les graphiques 25 et 26.

6.2 - Résultats et commentaires

La surrénalectomie provoque, chez les rats ayant reçu de l'exsudat ou de la carragénine, une augmentation considérable de l'oedème dans les deux cas, mais cette réactivité amplifiée diffère selon la substance phlogogène employée. C'est ainsi que l'inflammation obtenue avec l'exsudat, sur des rats surrénalectomisés, ne devient supérieure à celle obtenue chez les rats témoins que 4 heures et demie après l'injection du liquide inflammatoire, et l'écart entre les deux courbes de pourcentage d'augmentation qui est, à ce moment là, de 20p.100, passe à 40p.100 lors de la 6ème heure pour être encore de 30p.100 à la 8ème heure. Au contraire, la réaction inflammatoire des rats surrénalectomisés à la carragénine est immédiate. On observe, en effet, un écart de 30p.100 entre les deux courbes de pourcentage d'augmentation dès la 1ère demi-heure, écart qui se maintient pendant les 8 heures que dure l'observation. Il faut signaler, d'ailleurs que cette aggravation de l'inflammation a été mentionnée par de nombreux auteurs (11) (139) (242) (504).

L'administration de 10mg par Kg de métopyrone augmente très légèrement l'oedème, qu'il soit provoqué par l'exsudat ou par la carragénine. Les écarts-type ne sont pas significatifs (Fig.28-29).

.../...

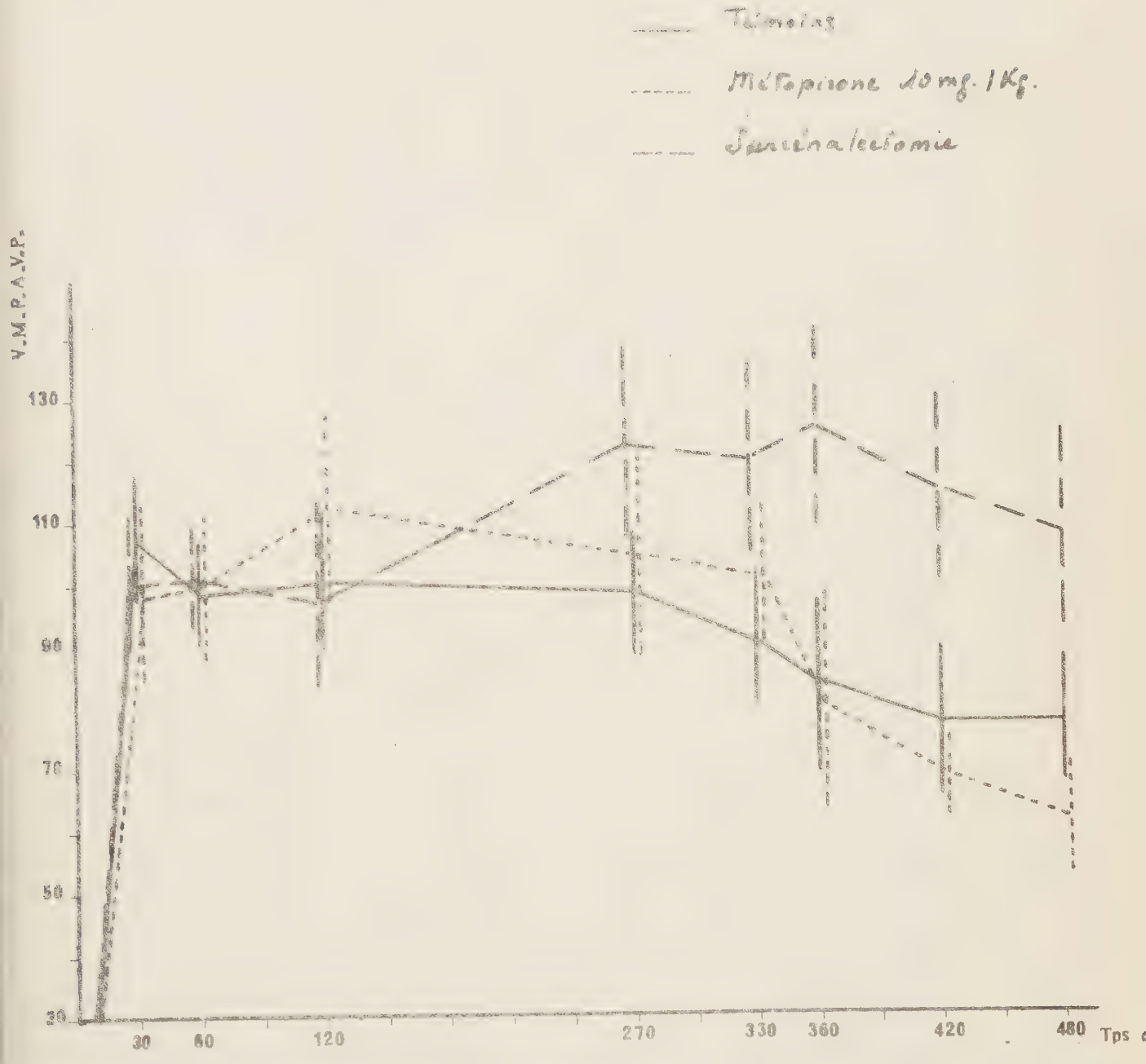

Fig.25. - Effet de la surrénalectomie sur l'oedème à l'exsudat

- La métopyrone est administrée 24 heures et 30 minutes avant l'injection d'exsudat .

- La surrénalectomie est effectuée 3 jours avant .

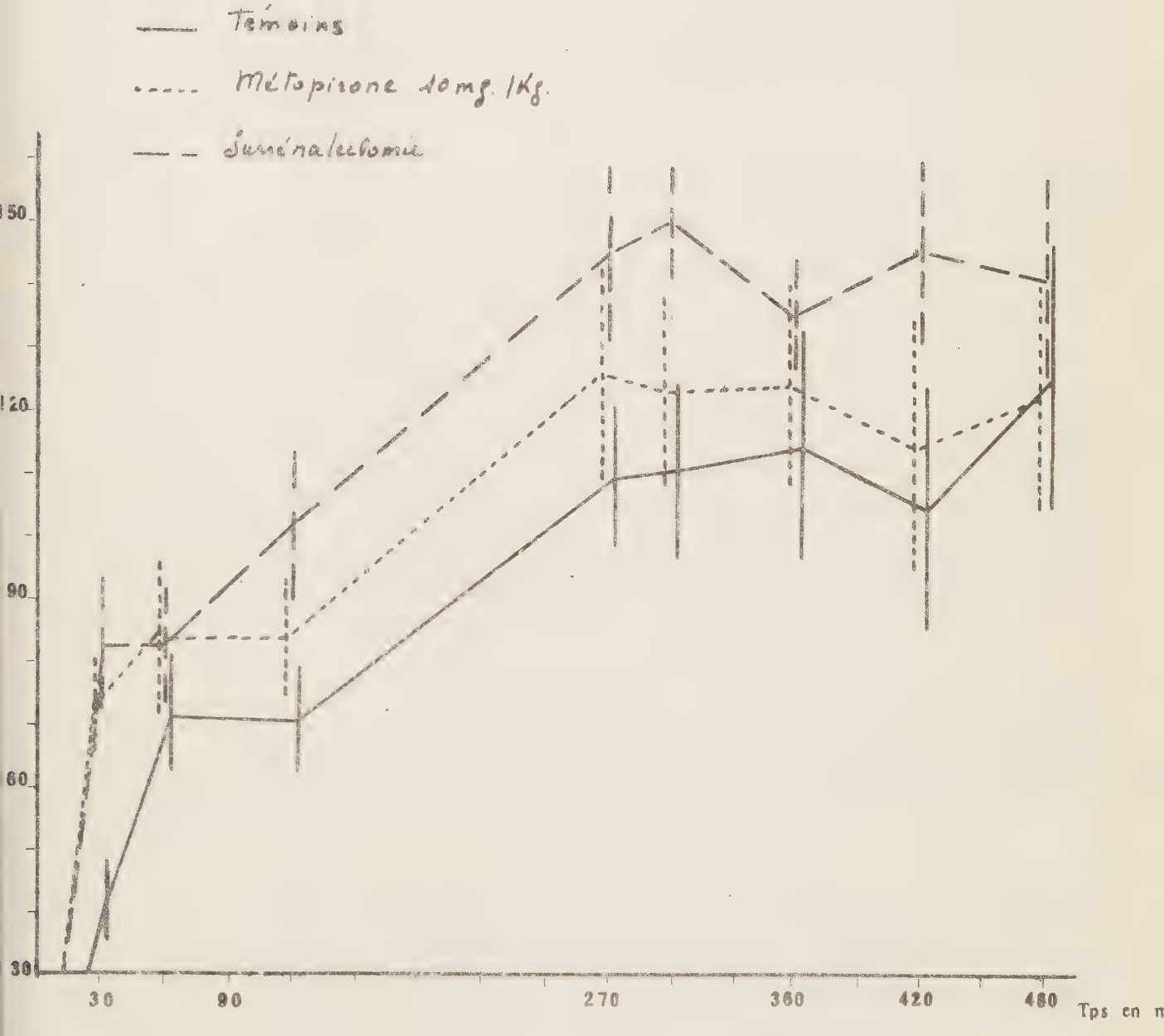

Fig.26. - Effet de la surrénalectomie sur l'oedème à la carragénine.

- La métopyrone est administrée 24 heures et 30 minutes avant l'injection de carragénine.

- La surrénalectomie est effectuée 3 jours avant .

Cette action favorable de la métopyrone sur le développement de l'oedème est due à l'inhibition de la formation de cortisol et corticostérone, à action anti-inflammatoire, alors que la formation des corticoïdes minéraux à action pro-inflammatoire est à peu près épargnée.

La différence de réactivité aux substances inflammatoires observée chez les rats ayant subi l'ablation des surrénales et chez ceux ayant été traités par la métopyrone peut provenir de la présence, chez ces derniers, de la médullo-surrénale dont les fonctions restent intactes, les catécholamines et en particulier l'adrénaline agissant puissamment sur la perméabilité capillaire lorsque celle-ci est altérée (242) (277). La présence des minéralo-corticoïdes, dont la sécrétion est intacte, bien qu'ayant une action pro-inflammatoire, peut agir comme un anti-oedémateux (494) en favorisant l'élimination de l'eau.

La métopyrone a d'ailleurs, par elle-même, une action diurétique (564) et anti-inflammatoire qu'il nous a par conséquent paru indispensable d'étudier, dans un nouvel essai:

- 10mg par kg de métopyrone sont administrés intrapéritonéalement, 30 minutes avant l'injection de 0,5 ml d'exsudat à 10 rats Sherman femelles, 10 rats ne reçoivent que la substance phlogogène.

.../...

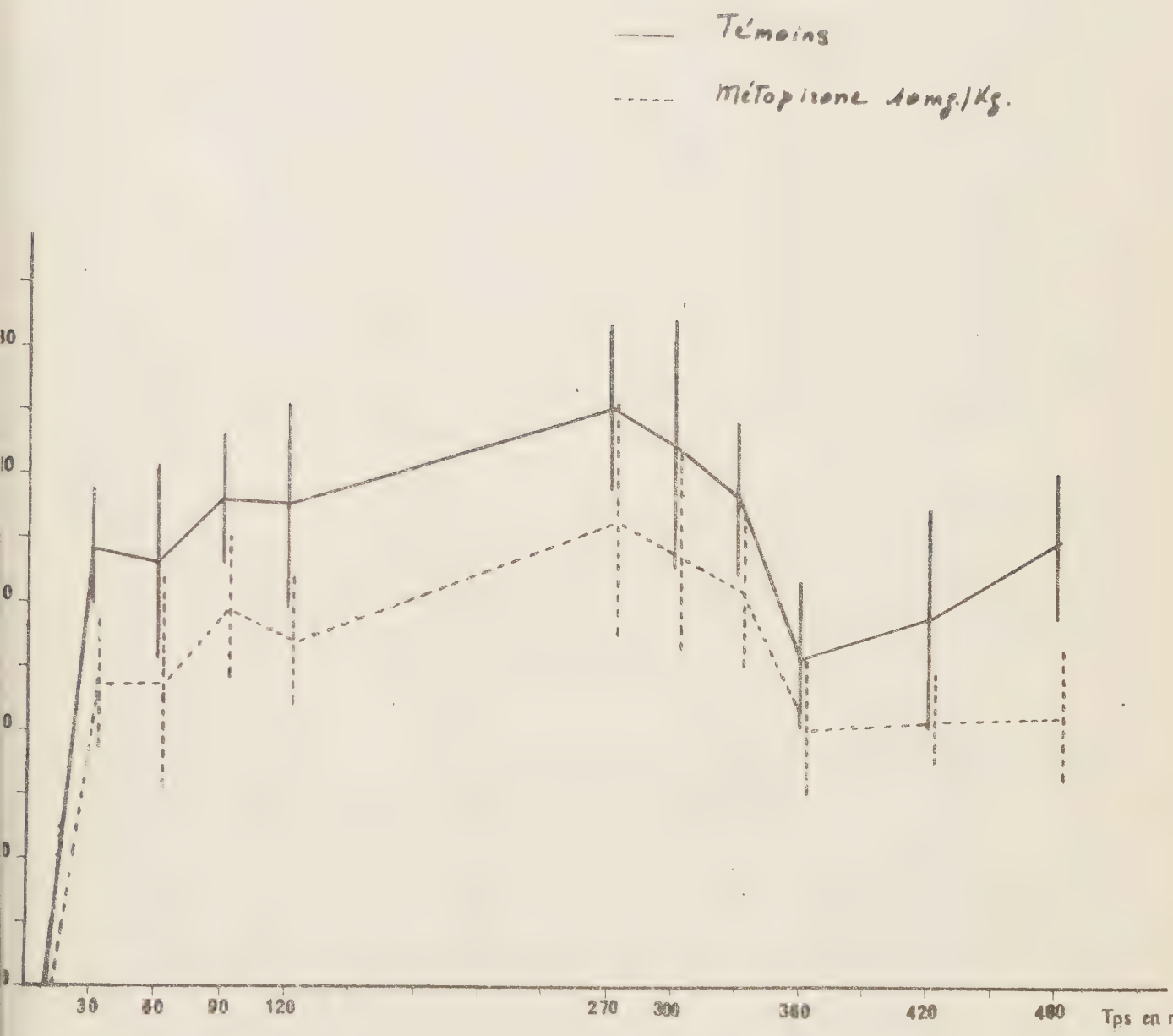

Fig.27. - Effet de la métopyrone administrée 30 minutes avant l'injection d'exsudat sur l'oedème de la patte .

- L'oedème obtenu chez les rats, traités par la métopyrone, est inférieur à celui qui se développe chez les rats témoins (fig.27), l'écart entre les V.M.P.A.V.P. étant d'environ 20p.100 dès la première mesure et persistant entre les deux courbes pendant 5 heures. Bien que les différences entre les V.M.P.A.V.P ne soient statistiquement pas significatives, on peut dire que la métopyrone injectée 30 minutes avant de l'exsudat, a une action inhibitrice sur l'oedème, cette action étant due, sans doute en partie, à son pouvoir diurétique, les résultats vont dans le sens de ceux qui ont été trouvés au sujet de l'inflammation par l'adjuvant de Freund (564) et justifient l'emploi de cette substance dans le traitement de certains oedèmes (357)

En conclusion, on peut dire que les hormones médullo et cortico-surrénaliennes ont une grande importance dans le développement de l'oedème provoqué par l'injection d'exsudat ou de carragénine pendant les 8 heures que dure l'observation.

7 - Etude de l'effet conjugué de la surrénalectomie et du choc à l'insuline

L'hypothèse précédente concernant la libération de cortisol sous l'action hypoglycémiante de l'insuline a été vérifiée sur des rats surrénalectomisés recevant de l'insuline.

7.1. - Processus expérimental

Nous avons opéré sur 3 lots de rats Sherman mâles:

- 10 rats surrénalectomisés ont servi de témoins

.../....

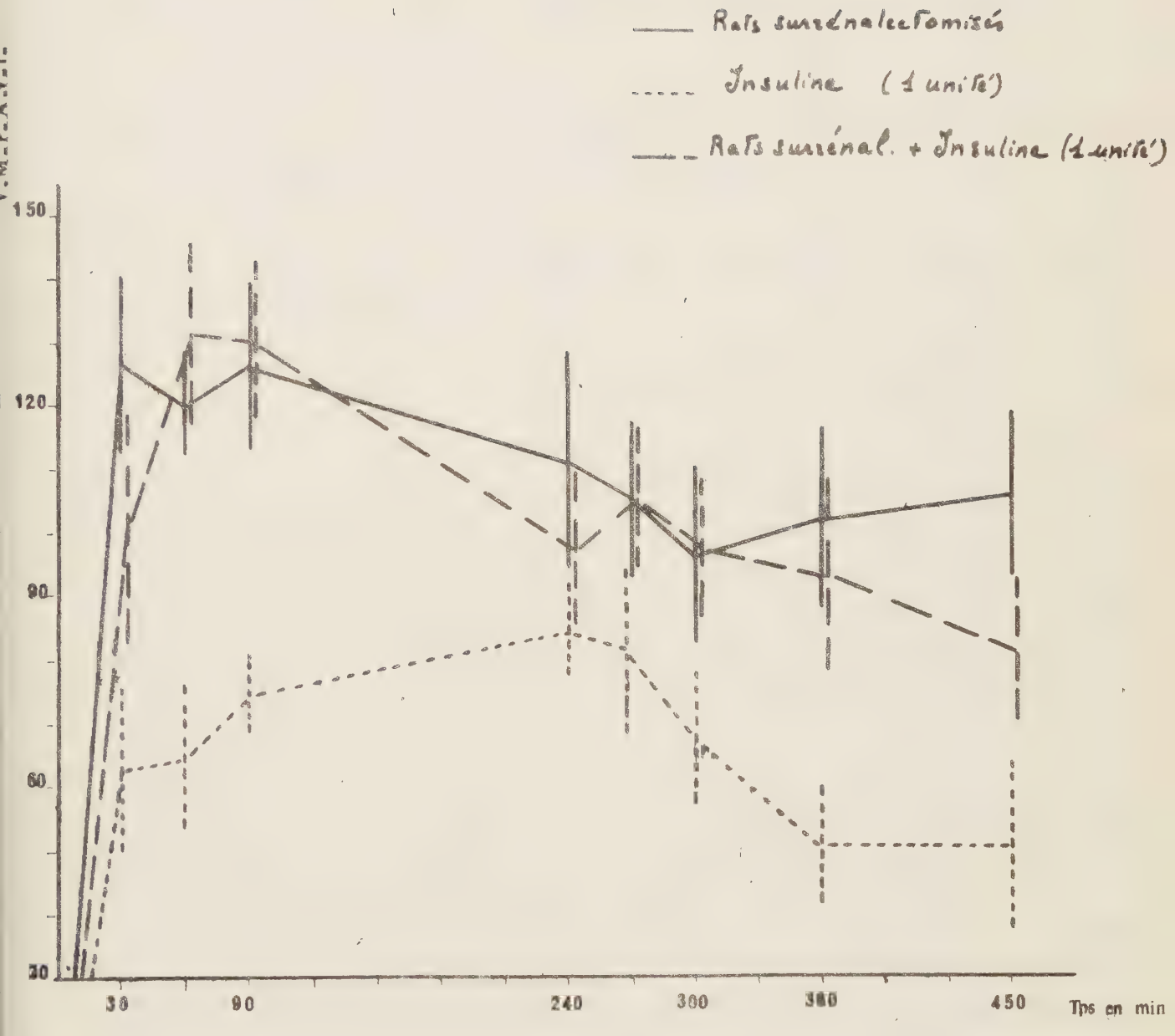

Fig.28. - Effet de l'insuline sur le développement de l'oedème à l'exsudat chez des rats surrénalectomisés .

- 10 rats ont reçu 1 unité d'insuline 30 minutes avant le traitement par l'exsudat
- 20 rats surrénalectomisés ont reçu la même dose d'insuline

La surrénalectomie a été effectuée dans les mêmes conditions que précédemment.

Les résultats sont reportés sur le graphique 28 et dans le tableau 12.

7.2. - Résultats et commentaires.

Le choc provoqué par l'injection d'insuline n'a pas d'action sur l'inflammation, lorsque les rats sont surrénalectomisés, mais provoque la mort de la moitié d'entre eux. En fin d'expérience, il ne restait plus, en effet, que 10 sujets sur les 20 utilisés, ce qui est normal étant donné la disparition des glucocorticoïdes et donc la baisse irréversible de la glycémie.

Les courbes de la figure 28 font ressortir que l'insuline n'a plus d'effet anti-inflammatoire après surrénalectomie, ce qui vérifie à postériori notre hypothèse selon laquelle le pouvoir anti-inflammatoire de l'insuline est en grande partie le fait de son action sur la sécrétion hormonale des surrénales et aucunement de l'état de choc qu'elle provoque chez l'animal.

.../...